

UNIVERSIDAD DE CUENCA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA



**Factores de Riesgo y Lesiones Premalignas de cuello uterino en
mujeres con citología positiva atendidas en el Instituto del Cáncer –
SOLCA (Cuenca). Período Enero – Diciembre 2014.**

**Proyecto de investigación
previo a la obtención del
título de Médico.**

AUTORES

Corella Buenaño Jorge Eduardo
Torres Cordero Andrea Karina

DIRECTOR

Dra. Palta Gonzales Miroslava Araceli

ASESOR

Dr. Mejía Chicaiza Jorge Victoriano

CUENCA – ECUADOR

2016



RESUMEN

Objetivo. Determinar la frecuencia y distribución de las lesiones premalignas e identificar los factores asociados en mujeres con citología positiva atendidas en el hospital del Instituto del Cáncer SOLCA, Cuenca.

Material y métodos. Mediante un estudio de corte transversal, se accedió a 345 historias clínicas de igual número de pacientes atendidas durante el año 2014 y se recopiló información sobre: edad, instrucción, residencia, inicio de vida sexual, número de compañeros sexuales, paridad, citología basada en el Sistema Bethesda y presencia de VPH. Se analizó la distribución de frecuencias de las variables de estudio y se buscó asociación entre los factores y tipos de citología premaligna.

Resultados. La edad promedio fue de 44.3 ± 12.4 años (16 a 80 años). El 54% de la población tuvo entre 35 y 54 años. El 53% de pacientes cursó instrucción de hasta 6 años. La distribución por residencia fue similar. El 46% de la población inició vida sexual antes de los 17 años. El 58% tuvo un compañero sexual y el 40% dos o más. El 64% de pacientes fueron multíparas. Los tipos de citología fueron: ASCUS (53%), LIE de Bajo Grado (28%), LIE de Alto Grado (12%) y CGA (5%). La presencia del VPH y la multiparidad estuvieron asociados al LIE de Alto Grado, LIE de Bajo Grado y ASC ($P < 0.05$).

Conclusión. La mayor parte de resultados fueron similares a los señalados por la literatura, otros como los tipos de citología y la distribución de serotipos del VPH presentan ciertas particularidades que se encuentran todavía en investigación.

Palabras Claves: LESIONES PREMALIGNAS, FACTORES DE RIESGO, CÁNCER DE CÉRVIX UTERINO.



ABSTRACT

Objective. Determine the frequency and distribution of premalignant lesions and identify factors associated in women with positive pap served at the hospital in the Cancer Institute SOLCA, Cuenca.

Material and methods. Through a cross-sectional study, it agreed to 345 records of equal number of patients served during the year 2014 and has collected information on: age, instruction, residence, home of sexual life, number of sexual partners, parity, cytology based on the Bethesda system and the presence of HPV. The distribution of frequencies of the variables of study were analyzed and sought partnership between the factors and types of premalignant cytology.

Results. The average age was 44.3 ± 12.4 years (16 to 80 years). 54% of the population was between 35 and 54 years. 53% of patients studied instruction up to 6 years. The residence distribution was similar. 46% of the population started sexual life before the age of 17. 58% had one sexual partner and 40% two or more. 64% of patients were multiparous women.

Cytology types were: ASCUS (53%), LIE low grade (28%), LIE of high degree (12%) and CGA (5%). The presence of HPV and the multiparity were associated to the LIE of high-grade, LIE of low grade and ASC ($P < 0.05$).

Conclusion. Most of the results were similar to those listed by the literature, others such as the types of cytology and HPV serotypes distribution presents certain particularities that are still in research.

Keywords: LESIONS PREMALIGNANT, RISK FACTORS, CANCER OF THE UTERINE CERVIX.



ÍNDICE

Contenido	Pág.
RESUMEN.....	2
ABSTRACT	3
Clausura de responsabilidad	7
Agradecimiento.....	11
Dedicatoria	12
 CAPÍTULO I	
1.1 INTRODUCCIÓN.....	14
1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
1.3 JUSTIFICACIÓN.....	16
 CAPÍTULO II	
2. MARCO TEÓRICO	17
2.1 ANATOMÍA DEL CERVIX	17
2.1.1 Macroscopia del Cérvix	17
2.1.2 Microscopia del Cérvix	18
2.1.2.1 Epitelio escamoso estratificado no queratinizado	18
2.1.2.2 Epitelio cilíndrico.....	18
2.1.2.3 Unión escamosa cilíndrica (UEC).....	19
2.1.2.4 Zona de transformación normal.....	20
2.2 NOMENCLATURA CITOISTOLÓGICA DE LAS LESIONES DE CÉRVIX	22
2.2.1 ASC-US (Atipia de células escamosas de significado incierto)	25
2.2.2 ASC-H (Atipia de células escamosas sin poder descartar lesión de alto grado	26
2.2.3 LG-SIL (Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado).....	28
2.2.4 HG-SIL (Lesión escamosa intraepitelial de alto grado)	29
2.2.5 AGC-US (Atipia de células glandulares de significado incierto).....	30
2.3 FACTORES DE RIESGO	31
2.3.1 Virus del Papiloma Humano	31
2.3.2 Características de la conducta sexual	34
2.3.2.1 Edad inicial de la relación sexual	34
2.3.2.2 Cantidad de compañeros sexuales	35
2.3.2.3 Enfermedad de transmisión sexual	35
 Corella Buenaño Jorge Eduardo	4
Torres Cordero Andrea Karina	



2.3.3 Factores relacionados con la reproducción	35
2.3.3.1 Gestas	35
2.3.3.2 Edad del primer parto	35
2.3.3.3 Parto eutócico.....	35
2.3.3.4 Tabaquismo	36
2.3.4 Métodos Anticonceptivos.....	36
2.3.5 Factores psicosociales	36
2.3.5.1 Condición socioeconómica y cultural	36
2.4 TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO Y SCREENING	36
2.4.1 Citología cérvico - vaginal	36
2.4.2 Colposcopia.....	38
2.4.3 Detección de VPH	39
2.5 ESTADO DEL ARTE	39

Capítulo III

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	42
3.1 Hipótesis.....	42
3.2 Objetivos.....	42

Capítulo IV

4. DISEÑO METODOLÓGICO	43
4.1 Tipo de estudio	43
4.2. Áreas de estudio.....	43
4.3 Universo y muestra.....	43
4.4. Criterios de inclusión y exclusión	43
4.5. Variables.....	43
4.6. Operacionalización de variables.....	44
4.7 Métodos, técnicas e instrumentos	44
4.8. Análisis de la información.....	44
4.9. Aspectos éticos	44

Capítulo V

5. RESULTADOS	46
5,1. Cumplimiento del estudio	46
5.2 Distribución de la población de estudio	47



5.3. Características de la población de estudio	48
5.4. Diagnóstico citológico	50
5.5 Factores asociados a lesiones premalignas.....	51
5.6 VPH y sus serotipos	53
 Capítulo VI	
6. DISCUSIÓN.....	55
 Capítulo VII	
7. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	64
 Capítulo VIII	
8.1 Referencias Bibliográficas.....	65
8.2 Bibliografía General.....	73
 Anexos	74



UNIVERSIDAD DE CUENCA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE MEDICINA

Yo, Andrea Karina Torres Cordero, autora de la tesis **“FACTORES DE RIESGO Y LESIONES PREMALIGNAS DE CUELLO UTERINO EN MUJERES CON CITOLOGÍA POSITIVA ATENDIDAS EN EL INSTITUTO DEL CÁNCER – SOLCA (CUENCA). PERÍODO ENERO – DICIEMBRE 2014.”**, reconozco y acepto el derecho de la Universidad de Cuenca, en base al Art. 5 literal c) de su Reglamento de Propiedad Intelectual, de publicar este trabajo por cualquier medio conocido o por conocer, al ser este requisito para la obtención de mi título de Médico. El uso que la Universidad de Cuenca hiciera de este trabajo, no implicará afección alguna de mis derechos morales o patrimoniales como autor.

Cuenca, 3 de Agosto de 2016

Andrea Karina Torres Cordero

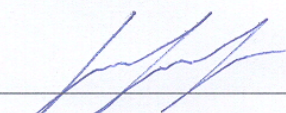
CI. 0105482665



UNIVERSIDAD DE CUENCA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE MEDICINA

Yo, Jorge Eduardo Corella Buenaño, autor de la tesis **“FACTORES DE RIESGO Y LESIONES PREMALIGNAS DE CUELLO UTERINO EN MUJERES CON CITOLOGÍA POSITIVA ATENDIDAS EN EL INSTITUTO DEL CÁNCER – SOLCA (CUENCA). PERÍODO ENERO – DICIEMBRE 2014.”**, reconozco y acepto el derecho de la Universidad de Cuenca, en base al Art. 5 literal c) de su Reglamento de Propiedad Intelectual, de publicar este trabajo por cualquier medio conocido o por conocer, al ser este requisito para la obtención de mi título de Médico. El uso que la Universidad de Cuenca hiciera de este trabajo, no implicará afección alguna de mis derechos morales o patrimoniales como autor.

Cuenca, 3 de Agosto de 2016



Jorge Eduardo Corella Buenaño

CI. 0104848494



UNIVERSIDAD DE CUENCA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE MEDICINA

Yo, Andrea Karina Torres Cordero, autora de la tesis **“FACTORES DE RIESGO Y LESIONES PREMALIGNAS DE CUELLO UTERINO EN MUJERES CON CITOLOGÍA POSITIVA ATENDIDAS EN EL INSTITUTO DEL CÁNCER – SOLCA (CUENCA). PERÍODO ENERO – DICIEMBRE 2014.”**, certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autora.

Cuenca, 3 de Agosto de 2016

Andrea Karina Torres Cordero
CI. 0105482665



UNIVERSIDAD DE CUENCA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE MEDICINA

Yo, Jorge Eduardo Corella Buenaño, autor de la tesis **“FACTORES DE RIESGO Y LESIONES PREMALIGNAS DE CUELLO UTERINO EN MUJERES CON CITOLOGÍA POSITIVA ATENDIDAS EN EL INSTITUTO DEL CÁNCER – SOLCA (CUENCA). PERÍODO ENERO – DICIEMBRE 2014.”**, certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autor.

Cuenca, 3 de Agosto de 2016

Jorge Eduardo Corella Buenaño

CI. 0104848494



Agradecimiento

Queremos agradecer a Dios y a la Virgen Dolorosa por ser nuestros guías en todo momento y fortaleza para culminar con nuestra carrera.

A nuestra querida directora de tesis Doctora Araceli Palta, por la guía que nos ha brindado durante la realización de esta tesis y por ser siempre amable y accesible ante cualquier inquietud presentada.

A nuestro considerado asesor de tesis Doctor Jorge Mejía, por poner a nuestra disponibilidad su amplio conocimiento, siempre con la mejor voluntad demostrando su dedicación hacia la docencia.

Al Instituto de SOLCA – Cuenca, por brindarnos el acceso para construir la base de nuestro estudio.

Agradecemos a nuestras familias por su apoyo incondicional y comprensión.

Los Autores



Dedicatoria

A Dios, por haberme permitido llegar hasta este punto de mi vida con salud, por mantener a mi lado a mi familia quienes me apoyaron en todas las dificultades y me guiaron en los retos diarios que afrontamos.

A mis padres, Orlando y Azucena quienes sembraron y forjaron en mí y en mis hermanos los valores de responsabilidad, honestidad, perseverancia y respeto, quienes con sus pasos y enseñanzas me permitieron llegar hasta este momento.

A mis hermanos, Samantha, que con su ejemplo de madre me enseñó la verdadera razón y significado de seguir la carrera de medicina, y recordar por siempre que detrás de cada enfermedad hay fe y esperanza. Diego, quién me ha demostrado la constancia y persistencia para continuar y escalar hacia las metas mostrándome la posibilidad de alcanzarlas.

A mis sobrinos, Borys, quién con su dulzura, cariño me hizo ser más paciente, cariñosa y tratar de ser ejemplo a seguir, sembrando una amistad, Emilio que desde su pequeña edad me demostró el valor de la vida y la alegría y fortaleza que se necesita para vivirla.

A Paúl quien, con su amistad y cariño día a día sembró en mi paciencia, motivación y fuerza, para juntos continuar por el camino de la medicina apoyándonos mutuamente para superarnos como personas y profesionales

Andrea Torres C.



Dedicatoria

A mis padres por su cariño, paciencia, esfuerzo y amor incondicional.

A mi hermana, cuyo ejemplo me ha demostrado que las metas se alcanzan con esfuerzo, pasión y dedicación.

A Lorena, quien supo darme la fuerza necesaria para seguir siempre adelante.

A Clemencia, Estela, Chio, y a mi primo Paul quienes siempre creyeron en mí y me impulsaron para ser mejor.

Jorge Corella B.



CAPÍTULO I

1.1 INTRODUCCIÓN

El cáncer del cuello uterino (CCU) es la neoplasia maligna que se localiza en la zona de unión escamo-columnar del epitelio cervical y en todo el mundo es causante de un impacto negativo en la población femenina; situación que es más evidente en los países en vías de desarrollo. A pesar de la existencia de programas de control, las mujeres padecen y mueren por cáncer cervicouterino. Mundialmente, es la segunda causa de muerte por cáncer en la mujer después del cáncer de mama (1).

El cáncer de cuello uterino y las lesiones premalignas se comportan como una enfermedad de transmisión sexual, asociada especialmente a la infección por el virus del papiloma humano (VPH), y a la exposición a factores de riesgo relacionados a la conducta sexual y la reproducción.

Las lesiones premalignas de cérvix precursoras del cáncer de cérvix siguen siendo uno de los tópicos más extensamente estudiados; facilitado por la localización anatómica, la accesibilidad al clínico para la obtención de muestras que no ponen en riesgo la vida de la paciente y la frecuencia con que se observa esta patología.

Por lo tanto detectar las lesiones premalignas es el pilar fundamental para la prevención de cáncer de cuello uterino, si las técnicas de detección e interpretación son las adecuadas. Así mismo conocer los factores de riesgo asociados a estas lesiones es necesario para cambiar la conducta de la población de riesgo y evitar que las lesiones premalignas se desarrollen y lleven a un cáncer de cuello uterino.



1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los factores de riesgo y las lesiones premalignas de cuello uterino constituyen un problema de salud muy relevante y poco conocido por el medio social en el que se vive. Es la segunda causa de muerte en la mujer a nivel mundial y la principal por enfermedades malignas en países en desarrollo, en el año 2012 se produjo 527.624 nuevos casos de cáncer de cérvix y en los últimos 5 años a nivel mundial es decir 1'547.161 mujeres con cáncer de cérvix, lo que corresponde al 59,6% por 100.000 mujeres (1). Más de 300.000 mujeres mueren anualmente y de ellas el 70% en plena capacidad reproductiva, según datos de la organización mundial de la salud.

Las estadísticas demuestran que a nivel mundial nuestro país y ciudad (Ecuador – Cuenca) se encuentra en el puesto 14ºv con 19,4% por 100.000 mujeres con cáncer de cuello uterino. Así mismo, a nivel nacional Cuenca se encuentra en el 6º puesto con 16,9% por 100.000 mujeres y en el segundo puesto con una prevalencia entre las mujeres de más de 75 años (2), según el Registro de Tumores de Cuenca; sexto informe de incidencia en el cantón Cuenca 2005 – 2009.

Es importante correlacionar la información que nos brinda la literatura con la información de nuestro medio, la misma que es escasa, por esta razón nuestro estudio se dirige a obtener datos estadísticos fiables para así conseguir información actual para optimizar el grado de conocimiento lesiones premalignas consiguiendo una prevención integral en el cáncer de cérvix.

Por lo cual se plantea: ¿Cuáles son los factores de riesgo asociadas a las lesiones premalignas de cuello uterino en las mujeres con citología positiva atendidas en el instituto del cáncer Solca?.



1.3 JUSTIFICACIÓN

El cáncer de cérvix es una enfermedad multifactorial que se sitúa como la segunda causa de mortalidad a nivel mundial en las mujeres con vida sexual activa, en Cuenca el cáncer de cuello uterino se encuentra en el segundo puesto con una prevalencia entre las mujeres de más de 75 años.

Entre los factores de riesgo se encuentran la actividad sexual en edades tempranas con múltiples parejas sexuales, la pareja sexual masculina sin circuncidar, el uso a largo plazo de anticonceptivos hormonales, paridad, la exposición in útero al dietilestilbestrol, la infección con VIH, el tabaquismo. Existen también otros factores que pueden actuar en la incidencia del cáncer cervical: el nivel de ingresos, las medidas de salud pública, el acceso y uso de los servicios de salud, el estado educacional, la percepción del riesgo a enfermar, la edad y la herencia han sido considerados por varios autores como de riesgo.

Por lo expuesto anteriormente el cáncer de útero y la detección de las lesiones precursoras del cérvix, continúan siendo un problema de salud a nivel mundial, por lo que su prevención es fundamental para disminuir su prevalencia e incidencia, de ahí la importancia de este estudio que ayudará a establecer los factores de riesgo que predominan en nuestro medio y de esta manera contribuir a actualizar los datos de las instituciones de salud que servirán para mejorar en las actividades de prevención, curación, tratamiento y rehabilitación de las personas.

Los datos estimados permanecerán a disposición de los profesionales para su conocimiento al beneficio de mejorar la salud de las pacientes de SOLCA y de todas las mujeres de la región.



CAPÍTULO II

2. MARCO TEÓRICO

Las lesiones premalignas del cérvix son un paso inmediato e imprescindible para el origen del cáncer de cérvix. Éstas tiene algunas denominaciones como: displasias, neoplasias intraepitelial y carcinoma in-situ. Existen grados menos avanzados que juntos con el tiempo podrán convertirse en cáncer invasor de cérvix.

Generalmente las lesiones premalignas no generan ningún tipo de síntomas en mujeres que presentan dicha alteración, por esta razón deben ser buscadas y examinadas de manera rutinaria en las mujeres con vida sexual activa a través del examen citológico del cérvix (Papanicolaou).

2.1 ANATOMÍA CERVICAL

El entendimiento de la anatomía y fisiología del cérvix permite una mejor comprensión de la información que puede arrojar la colposcopia y los resultados del Papanicolaou (3).

2.1.1 Macroscopia del Cérvix

Es la parte fibromuscular inferior del útero, mide 3 – 4 centímetros de longitud y 2.5 centímetros de diámetro, estas medidas pueden modificarse según la edad, el número de partos y el momento del ciclo menstrual de la mujer. Se encuentra sujeto a la cavidad pélvica por los ligamentos redondos y uterosacros, la porción inferior del cérvix llamada porción vaginal penetra la vagina por su parte anterior, la porción supravaginal se une al cuerpo del útero en el orificio cervical interno. El cérvix tiene una porción intravaginal llamada endocervix y otra que recubre a la primera llamada ectocervix. El endocervix esta recubierto por un epitelio cilíndrico de una única capa celular, este epitelio endocervical mucíparo se dispone formando cavidades a modo de glándulas simples. La extensión anatómica de la mucosa endocervical puede verse influida por la edad y la paridad.

El ectocervix está recubierto por un epitelio escamoso estratificado no



queratinizado de color rosado pálido que contiene gran cantidad de glucógeno, es un epitelio sensible a la acción de las hormonas ováricas, formada por múltiples capas celulares, se continua con el epitelio vaginal y se une con el epitelio cilíndrico en la denominada unión escamocolumnar o escamocilíndrica (3).

2.1.2 Microscopia del Cérvix

2.1.2.1 Epitelio escamoso estratificado no queratinizado

La arquitectura histológica del epitelio escamoso del cuello uterino presenta, en el fondo, una única capa de células basales redondas, con núcleos grandes de coloración oscura y poco citoplasma, pegadas a la membrana basal, que separa el epitelio del estroma subyacente. La unión epitelioestromal suele ser rectilínea, a veces es ligeramente ondulada, con cortas proyecciones de estroma a intervalos regulares denominadas papilas y entre estas se encuentran las invaginaciones. Las células basales se dividen y maduran para formar las siguientes capas celulares, llamadas parabasales, que también tienen núcleos relativamente grandes y oscuros, el citoplasma es basófilo de color azul verdoso. Estas células siguen diferenciándose y madurando hasta constituir capas intermedias de células poligonales con citoplasma abundante y núcleos redondos pequeños que forman un entramado como una cesta. Al proseguir la maduración, se forman las células grandes y sensiblemente planas, de núcleo pequeño, denso, picnótico y citoplasma transparente, de las capas superficiales. En términos generales, de la capa basal a la superficial, estas células aumentan de tamaño mientras se reduce el de su núcleo.

Toda esa maduración se debe a la presencia de los estrógenos, en ausencia de estos no se producirá la maduración ni la glucogénesis normal, la cual se realiza en las células de la capa media y superficial (3).

2.1.2.2 Epitelio Cilíndrico

Está compuesto de una única capa de células altas, con núcleos oscuros, cerca de la membrana basal, por tratarse de una única capa celular, su altura es mucho menor que la del epitelio escamoso estratificado (epitelio pavimentoso) del ectocervix. A la inspección visual su color es rojizo, pues su única capa permite que aparezca la coloración de la vascularización



subyacente del estroma. En su límite distal o superior se fusiona con el epitelio endometrial en la parte inferior del cuerpo del útero. En su límite proximal o inferior se fusiona con el epitelio escamoso en la unión escamoso-cilíndrica.

El epitelio cilíndrico no forma una superficie aplanada en el conducto cervical, sino que forma pliegues longitudinales múltiples que sobresalen en la luz del conducto, dando lugar a proyecciones papilares.

También forma invaginaciones en el estroma cervical, dando lugar a la formación de criptas endocervicales (glándulas endocervicales). Las criptas pueden llegar a tener entre 5 y 8 mm desde la superficie del cuello uterino. En el epitelio cilíndrico no se produce glucogénesis ni mitosis, debido a la falta de glucógeno citoplasmático, el epitelio cilíndrico no cambia de color tras aplicación de Lugol, o retiene una leve capa de la solución yodoyodurada (3).

2.1.2.3 Unión Escamosa-Cilíndrica (UEC)

La unión escamoso-cilíndrica se presenta como una línea bien trazada con un escalón, por la diferente altura del epitelio pavimentoso y del cilíndrico. La UEC rara vez permanece localizada en el orificio cervical externo, sino que es un punto dinámico que cambia en respuesta a la pubertad, al embarazo, la menopausia y la estimulación hormonal. En los neonatos, se localiza en el exocervix uterino (3). En la menarquia, la producción de estrógenos hace que el epitelio vaginal se rellene de glucógeno, aparte los lactobacilos actúan sobre el glucógeno y disminuyen el pH, estimulando las células subcilíndricas de reserva para que sufran metaplasia (4).

La metaplasia avanza desde su inicio en la UEC interna hacia el orificio cervical externo y sobre las vellosidades columnares, creando una área denominada zona de transformación extendiéndose desde la UEC original hasta la UEC fisiológicamente activa. Según va madurando el epitelio metaplásico de la zona de transformación, comienza a producir glucógeno y a la larga, se parecerá al epitelio escamoso original, tanto colposcopicamente como histológicamente (4).



2.1.2.4 Zona de transformación normal

El epitelio escamoso inicial de la vagina y del exocervix uterino tiene cuatro capas:

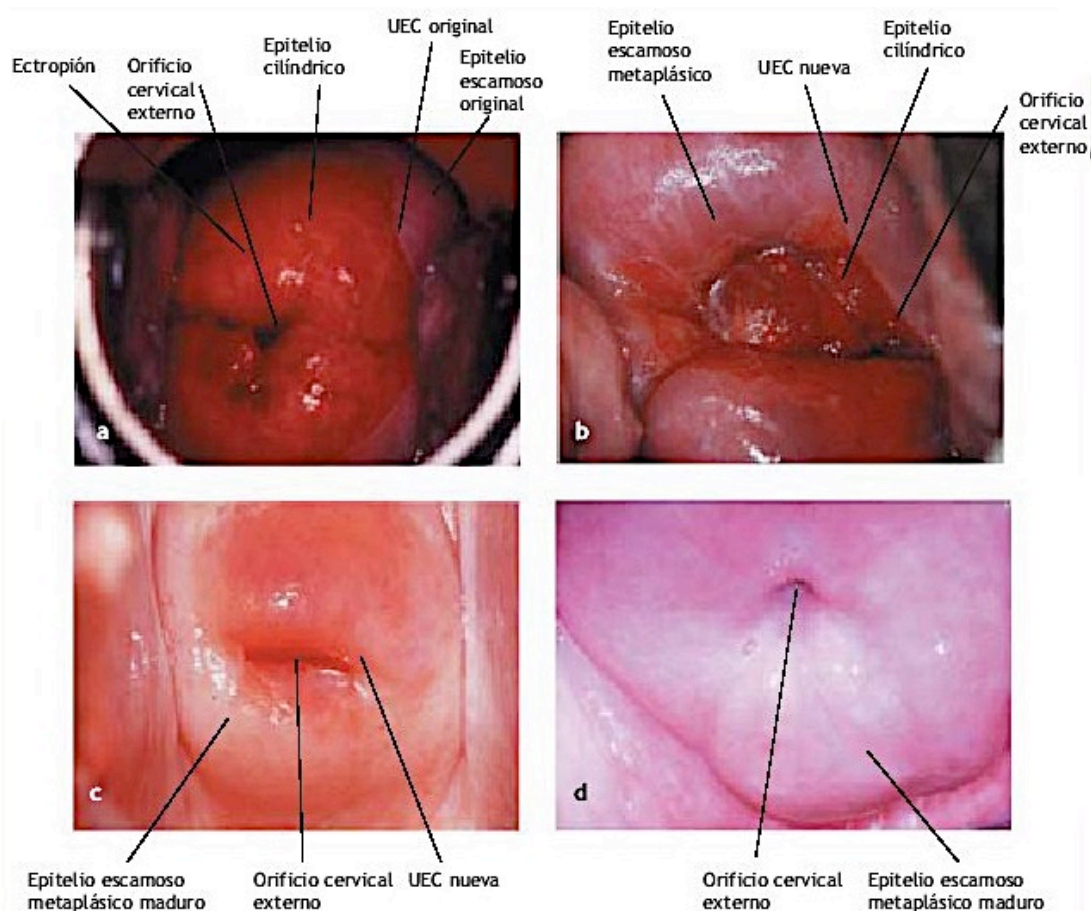
1. La capa basal es una monocapa de células inmaduras con núcleos grandes y poca cantidad de citoplasma.
2. La capa parabasal consta de dos a cuatro capas de células inmaduras que tienen imágenes mitóticas normales y proporcionan el reemplazo celular del epitelio suprayacente.
3. La capa intermedia consta de cuatro a seis capas de células con mayor cantidad de citoplasma de forma poliédrica, separadas por espacios intercelulares, con el microscopio óptico pueden identificarse puentes intercelulares en las zonas donde haya diferenciación hacia la producción de glucógeno.
4. La capa superficial consta de cinco a ocho capas de células aplanadas con un núcleo pequeño y uniforme, y un citoplasma lleno de glucógeno. El núcleo se vuelve picnócítico y las células se despegan de la superficie (exfoliación), estas células son la base del estudio citológico de Papanicolau (4).

Epitelio cilíndrico. El epitelio cilíndrico tiene una única capa de células con moco en la zona superficial y un núcleo redondeado en la basal. El epitelio glandular esta formado por numerosos puentes, hendiduras y pliegues, cuando están recubiertos por metaplasia escamosa producen la apariencia de orificios glandulares. Técnicamente, el endocervix no es una glándula, pero el termino orificios glandulares se utiliza con frecuencia (4).

Epitelio metaplásico. Se halla en la UEC, empieza en las células de reservas subcilíndricas. Bajo el estímulo de la menor acidez vaginal, las células de reserva proliferan, elevando el epitelio cilíndrico. La células metaplásicas inmaduras tienen núcleos grandes y poca cantidad de citoplasma, sin glucógeno. Según van madurando, producen glucógeno y, finalmente, forman las cuatro capas del epitelio. Los procesos metaplásicos comienzan en la porción apical de las vellosidades columnares, que es la primera expuesta al ambiente ácido de la vagina. A medida que la metaplasia reemplaza al epitelio

cilíndrico, los capilares centrales de las vellosidades desaparecen y el epitelio se aplana, dejándolo con su típica red vascular, sin embargo las hendiduras profundas pueden que no sean sustituidas por completo por el epitelio metaplásico, quedando atrapados el epitelio cilíndrico secretor de moco debajo del epitelio escamoso. Algunas de estas glándulas se abren hacia la superficie y otras quedan tapadas en su totalidad, acumulándose el moco en los quistes de Naboth. Los orificios glandulares y los quistes de Naboth indican la UEC original y el borde externo de la zona de transformación original (4).

Figura N°1. Ubicación de la unión escamoso – cilíndrica (UEC).



FUENTE: JohnW. Sellors, R. Sankaranarayanan. La colposcopia y el tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical Manual para principiantes. Capítulo 1. 1ª Edición. Lyon – Francia: Organización Panamericana de la Salud. Disponible en <http://screening.iarc.fr/doc/colpoesmanual.pdf>.

‘a) Unión escamoso-cilíndrica (UEC) original en los primeros tiempos del período reproductivo. La UEC se encuentra alejada del orificio cervical externo. Obsérvese que el epitelio cilíndrico evertido ocupa una gran parte del exocérnix, produciendo ectropión.

b) La nueva UEC se ha aproximado mucho al orificio cervical externo en una mujer de 30 años. La UEC se visualiza como una línea blanca bien



diferenciada, después de aplicar ácido acético al 5%, por la presencia de epitelio escamoso metaplásico inmaduro junto a la nueva UEC.

c) La nueva UEC se sitúa en el orificio cervical externo en una menopáusica.

d) La nueva UEC no se visualiza, por situarse en el endocérnix después de la menopausia. El epitelio escamoso metaplásico maduro ocupa la mayor parte del exocérnix' (3).

2.2 NOMENCLATURA CITOHISTOLÓGICA DE LAS LESIONES DE CÉRVIX.

El desarrollo constante y permanente que caracteriza al estudio de la medicina permitió perfeccionar los estándares o las características de la clasificación del clivaje de las lesiones premalignas, la primera clasificación conocida fue en 1979, con la clásica, de la OMS que nos indica únicamente el nivel de displasia en las células escamosas, sin embargo para el año de 1993 se aceptó la clasificación de Richard siendo esta la de CIN (Neoplasias Intraepiteliales Cervical) pero no duró más de ocho años para que salga a la luz de manera permanente la clasificación de Bethesda III en el año 2001, conocida también como la clasificación SIL (Lesiones intraepiteliales escamosas). En el cuadro Nº 1 se indica cada clasificación.

La sociedad española de ginecología y obstetricia nos recalca: 'Las alteraciones citológicas se informan siguiendo el esquema de Bethesda, mientras que para las alteraciones histológicas se emplea la de Richard' (5).

La clasificación que vamos a utilizar en nuestro estudio es Bethesda III que da relevancia a las alteraciones de las células del epitelio escamoso y del epitelio glandular, su clasificación es la siguiente:

- Negativo para malignidad
- Cambios reparativos

Células escamosas

- ASC – US (Atipia de células escamosas de significado incierto)
ASC – H (Atipia de células escamosas sin poder descartar lesión de alto grado)
- LG – SIL (Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado)
- HG – SIL (Lesión escamosa intraepitelial de alto grado)
- CA Invasor



Células glandulares

- AGC – US (Atipia de células glandulares de significado incierto)
- AIS (Adenocarcinoma in situ)
- AC (Adenocarcinoma)

Cuadro N°1. Comparación de los sistemas de clasificación citológica

Sistema Bethesda	Sistema CIN/displasia	Sistema Papanicolau
Dentro de los límites normales	Normal	I
Infección (debe especificarse el microorganismo)	Atipia inflamatoria (microorganismo)	II
Cambios reactivos y reparativos		
Alteraciones en las células escamosas. Células escamosas atípicas. (1) de significado indeterminado (ASC-US) (2) excluir lesiones de alto grado (ASC-H)	Atipia escamosa Atipia por VPH, excluir LSIL Excluir HSIL Atipia por VPH	IIR
Lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (LSIL)	Displasia Leve CIN 1	
Lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (HSIL)	Displasia moderada CIN 2 Displasia grave CIN 3 Carcinoma in situ	III IV
Carcinoma escamoso	Carcinoma de células escamosas	V

Fuente: Francisco García, Kenneth D. Hatch, Jonathan S. Berek. Enfermedad intraepitelial del cuello uterino, la vagina y la vulva. En: Jonathan S. Berek. Berek y Novak Ginecología. 15.^a edición. Barcelona: Wolters Kluwer Health, S.A., Lippincott Williams & Wilkins; 2012. 574-618.

El primer taller del Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos el cual se realizó en 1988 celebrado en Bethesda Maryland, finalizó con el desarrollo del sistema de Bethesda para el diagnóstico citológico (4). Todas estas modificaciones y estudios se realizaron con el objetivo de encontrar un método estandarizado para los informes y hallazgos de las muestras citológicas con el fin de facilitar la práctica médica al instaurar un solo idioma universal para evitar confusiones entre expertos, sin embargo la terminología se perfeccionó en el año 2001 con la elaboración del sistema Bethesda III (4).

Anteriormente se desglosó el sistema utilizado actualmente pero es pertinente indicar que la categoría ASC se subdivide en dos categorías: aquellas de significado incierto (ASC-US) y aquellas que no se puede excluir lesiones de



alto grado (ASC-H). Por otro lado las lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado incluyen la CIN1 (Displasia leve) y los cambios del VHP llamados atipia coilocítica. La categoría de lesión escamosa intraepitelial de alto grado incluyen la CIN2 y la CIN3 (displasia moderada, displasia grave, carcinoma in situ).

Así mismo los cambios celulares asociados al VPH, ya sea coilocitosis y CIN1, se encuentran incorporados en la categoría LSIL, porque la evolución natural, la distribución de los distintos tipos de virus de papiloma humano y los hallazgos citológicos de ambas lesiones son prácticamente similares por no decir iguales. Los estudios de seguimiento a largo plazo han arrojado resultados indicando que las lesiones correctamente clasificadas como coilocitosis progresan a neoplasia intraepitelial de alto grado en el 14% de los casos presentes, y que las lesiones clasificadas como displasia leve progresan a displasia grave o CIS en el 16% de los casos (4).

En un inicio, se pensó que las lesiones clasificadas como coilocitosis solamente contendrían tipos de Virus de Papiloma Humano de bajo riesgo como el 6 y 11, mientras que los tipos de alto riesgo, como el 16 y 18, estarían limitados a neoplasias verdaderas como CIN 1, dando argumento a dicha distinción, aun así, la correlación entre la anatomía patológica y la virología molecular ha demostrado una distribución igualmente heterogénea de los tipos de VPH de bajo y alto riesgo, tanto en la coilocitosis como en la CIN1 (4). Los estudios que valoran la terminología de displasias, CIS y CIN tienen falta de reproducibilidad interobservador e intraobservador (4).

Por lo tanto, basándose en la conducta clínica, en los hallazgos de biología molecular y las características morfológicas, los cambios por VHP y la CIN1 parece que son la misma enfermedad. El razonamiento para unir la CIN2 y CIN3 en la misma categoría de HSIL es parecido, debido que los estudios biológicos muestran la misma mezcla de tipos de VHP de alto riesgo en las dos lesiones, y se ha observado que la separación de ambas lesiones es inaceptable, además, el tratamiento de la CIN2 y de la CIN3 es similar (4).



2.2.1 ASC – US (Atipia de células escamosas de significado incierto)

Las células escamosas atípicas (ASC) son las anormalidades celulares más comunmente reportadas en la citología del cuello uterino, con frecuencia que varía entre el 1 % y el 9 %, otros autores refieren un 3% hasta un 25% en algunos centros. Utilizando criterios diagnósticos estandarizados, el índice de resultado de las ASC debería ser del 3% al 5% (4,6).

La categoría de ASC se subdivide en ASC-US y ASC-H, las células escamosas con atipias de significado indeterminado muestran alteraciones morfológicas sugestivas de una lesión intraepitelial escamosa de bajo grado pero que cualitativa y/o cualitativamente son insuficientes para una interpretación definitiva. Las alteraciones celulares correspondientes a las ASC-US se aprecian en células epiteliales maduras de tipo intermedio o superficial y en una buena proporción podrian estar asociadas a la infección por virus papiloma humano.

Este término citológico fue establecido para incluir las muestras que definitivamente no pueden ser categorizadas como dentro de los límites normales ni tampoco dentro de las lesiones intraepiteliales escamosas (6).

Se debe ser muy estricto con el uso del mismo, su frecuencia nunca debe ser más del doble o el triple de las lesiones intraepiteliales. Un uso excesivo de este término ocasiona ansiedad en las pacientes y un incremento innecesario del número de visitas al ginecólogo. Los criterios que definen al ASCUS son:

- Agrandamiento del tamaño nuclear, 2.5 o 3 veces el del núcleo de una célula intermedia normal, con ligero aumento de la relación núcleo/citoplasma.
- Variación en forma y tamaño nuclear, ocasionalmente binucleación.
- Ligera hiper cromasia, aunque con cromatina homogénea.
- Mínima irregularidad del contorno nuclear (6,7).

Como su diferenciación de la lesión escamosa intraepitelial de bajo grado es muy tenue, el término ASCUS se empleará cuando:

- Los "cambios inflamatorios o reparativos" sean muy marcados no se puedan dar estos diagnósticos con seguridad.



- Las células atípicas se vean en un material con fijación defectuosa.
- En presencia de un efecto citopático sugestivo pero no conclusivo de infección por el virus del papiloma humano, (coilocitosis clara debe ser considerada como SIL de bajo grado).
- Presencia de células metaplásicas atípicas. En este caso los núcleos son 1,5 o 2 veces el tamaño de una célula metaplásica normal.
- Cambios reparativos con cierto apilamiento de los núcleos e irregularidades de la cromatina.
- En células atróficas, con núcleo 2 veces más grande de lo normal, con cierta hiperchromasia, o irregularidad del contorno y "células en renacuajo" (7).
Ver Cuadro N° 2.

Diagnóstico de anomalías de ASC-US

Al resultado de ASC-US por citología se recomienda realizar una determinación del VPH debido que se puede identificar el 90% de las pacientes con lesiones tipo CIN 2 o 3, si el resultado es negativo, se recomienda un control citológico cada tres años. Sin embargo en caso que el resultado del VPH es positivo, se recomienda realizar una colposcopia y, si es positiva, realizar una biopsia, no se aconseja repetir la citología en primer instancia por el incumplimiento de las pacientes así como los falsos negativos para la identificación de los CIN entre un 20% a 50%, entonces se asume que la colposcopia inmediata es el método más sensible para detectar la CIN 2 o 3 (4,8).

2.2.2 ASC – H (Atipia de células escamosas sin poder descartar lesión de alto grado)

Las células escamosas con atipias que no excluyen una lesión intraepitelial de alto grado engloban aquellos casos con algunas pero no todas las características citológicas de una lesión intraepitelial escamosa de alto grado. Las alteraciones celulares se describen en células profundas e inmaduras de tipo metaplásicas y tienen un elevado valor predictivo positivo para lesión intraepitelial de alto grado (6).

En varios estudios declaran que el riesgo de cáncer cervical invasor en mujeres con células escamosas atípicas, especialmente las células escamosas atípicas



de significado indeterminado (ASC-US) es bajo porque uno a dos tercios de los casos no se asocian con alto riesgo de la infección por papiloma virus humanos, por el contrario, las células escamosas atípicas que no pueden excluir una lesión escamosa intraepitelial de alto grado (ASC-H) está asociado con un riesgo significativamente mayor de enfermedad premaligna de alto grado o cáncer de cuello uterino (9).

Criterios

- Las células ASC-H son escasas.
- Células pequeñas con relación N/C alta (Metaplasia atípica inmadura).
- Las células suelen estar aisladas o agrupadas de menos 10 células, a veces se pueden observarse en “hilera” dentro del moco.
- Las células tienen el mismo tamaño que las células metaplásicas y un núcleo que es entre 1,5 a 2 veces más grande que lo normal.
- Cuando se contempla la posibilidad de interpretar el extendido como ASC-H o H-SIL, son signos representativos de H-SIL las anomalías nucleares tales como hiper cromasia, la irregularidad cromática y la morfología nuclear anómala con la irregularidad focal (10).

Ver Cuadro N° 2.

Diagnóstico de anomalías de ASC-H

Ante una citología con ASC-H, se indica hacer colposcopia, si es positiva, se recomienda hacer una biopsia, si esta es positiva, se aplica el protocolo de patología cervical. Si el resultado de la colposcopia o la biopsia es negativo, se recomienda revisar el diagnóstico citológico y, en caso de confirmación diagnóstica de ASC-H, hay que hacer una citología cervical y colposcopia cada seis meses durante un año. En estos casos, se puede utilizar la determinación del VPH. En caso de modificación del diagnóstico de ASC-H, se actuará según el nuevo diagnóstico (8).



Cuadro N° 2. Criterios de diagnóstico de ASC – US y ASC-H

	ASC-US	ASC-H
Descamación	Células aisladas	Células aisladas y en pequeños grupos
Forma de las células	Poligonales	Redondas u ovales
Aspecto	Maduro	Inmaduro
Aumento del tamaño nuclear	2.5 – 3 veces mayor (comparado con el núcleo de una célula intermedia).	3 veces mayor (comparado con el núcleo de una célula intermedia)
Relación del núcleo-citoplasma	Ligeramente aumentada	Moderadamente aumentada
Membrana Nuclear	Uniforme o ligeramente irregular	Uniforme o ligeramente irregular
Cromatina	Fina y bien distribuida	Granular fina
Hipercromasia nuclear	Leve	Moderada
Citoplasma	Con halos mal definidos y sin condensación periférica	Generalmente denso
Pleomorfismo nuclear	Leve	Moderado
Tipo celular	Células maduras	Células inmaduras

Fuente: Alonso de Ruiz P, Duarte Torres RM. Nomenclatura citológica. En: Alonso, Lazcano, Hernandez. *Citología Cervicouterina Diagnóstico, Prevención y Control*. 2ª Ed. México: Editorial medica panamericana; 2005. p 13 – 19.

2.2.3 LG – SIL (Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado)

Este grupo predomina en incidencia y prevalencia en comparación con los demás, sin embargo, esta lesión se encuentra vinculada con distintos tipos del VHP, ya sean de alto o bajo riesgo oncogénico. En muchos estudios para las lesiones de bajo grado CIN I, no se recomienda dar tratamiento inmediato, más bien realizar observaciones a menos que persista dos o más años. Esto se sustentan en el hecho de que este tipo de lesiones a los seis meses el 49% de los casos se tornan negativos además el riesgo de cáncer invasivo de cuello uterino en mujeres con resultados de bajo grado de lesión intraepitelial escamosa son bajas (11).

En pacientes con 21 a 24 años, el cribado se basa menos en las pruebas de VPH ya que las infecciones transitorias son altas en esta población, además el riesgo de cáncer cervical es bajo. Debido que el screening de cáncer cervical en esta población solo se utilizará citología sin pruebas de VPH, aunque la colposcopia esta recomendada si los resultados anormales son severos, grave y recurrente. Basándonos en lo anterior el comportamiento a seguir dependiendo el resultado de la citología de screening es el siguiente:



- Citología negativa, repetir en doce meses, si es negativa nuevamente repetir en 12 meses y si en esta ocasión es negativa el paciente regresa al screening de rutina.
- Citología con algún grado de lesión escamosa incluyendo ASC-US, LSIL, ASC-H, HSIL se realizará colposcopia.

En pacientes de 25 a 29 años la infección por VPH es común pero las lesiones intraepiteliales generalmente tienen regresión espontanea y el riesgo de cáncer cervical es bajo, motivo por el cual el screening en este grupo consiste en citología sin exámenes de VPH.

En situaciones especiales como por ejemplo en el embarazo con LG - SIL, el enfoque preferido es evaluar con colposcopia, pero la misma puede diferir o atrasarse hasta por seis semanas después del parto, si es que se realiza la colposcopia esta contraindicado el curetaje endocervical, aunque el muestreo suave del conducto cervical con un cytobrush si se puede realizar. La biopsia cervical sólo se aplicará si se sospecha una anormalidad de alto grado. En caso de las mujeres posmenopáusicas con LSIL tienen tres opciones para una mayor evaluación: pruebas de reflejo del VPH, repetir la citología a los 6 y 12 meses, o colposcopia, de igual manera en mujeres inmunocomprometidas (12).

2.2.4 HG – SIL (Lesión escamosa intraepitelial de alto grado)

Las lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (HSIL) se encuentran entre las anormalidades citológicas cervicales menos comunes. Estudios recientes demostraron que en una muestra de 965.360 mujeres entre los 30 a 64 años la incidencia fue de 0,21%, sin embargo el riesgo de cáncer invasivo de cuello uterino en las mujeres con un resultado de alto grado de lesión intraepitelial escamosa (SIL-HG) es sustancial. Las lesiones de alto grado refiere moderados o severos cambios en las células del cuello uterino y el riesgo de que estas anormalidades reflejen cambios precancerosos es tan alta como un 71% y el riesgo de cáncer de cuello uterino es tan alta como un 7%. Sin embargo, si la lesión precancerosa se elimina o se destruye, el cáncer cervical puede usualmente ser prevenido (13, 14).

En algunos casos, se aconseja el tratamiento inmediato, con un procedimiento de escisión electroquirúrgica con asa (LEEP o LLETZ). Esta es una biopsia del



cuello uterino que elimina la zona de transformación donde lesiones precancerosas y cancerosas generalmente se desarrollan. Esto proporciona una mayor cantidad de tejido para analizar de las lesiones y también sirve para tratar el cáncer o precáncer cualquiera que sea el caso.

Las mujeres entre los 21 a 24 años y las embarazadas con HSIL son evaluadas con colposcopia. El tratamiento inmediato no es una opción ambos grupos debido a que las lesiones de alto grado, desaparecen inclusive sin tratamiento salvo si existe un alto riesgo de cáncer de cuello uterino, en mujeres jóvenes existe la preocupación de que el tratamiento puede aumentar el riesgo de complicaciones en un futuro embarazo (14).

2.2.5 AGC – US (Atipia de células glandulares de significado incierto)

El diagnóstico de anomalías de células glandulares atípicas de significado indeterminado (AGC) se recomienda realizar una colposcopia, y un estudio del endocervix y del endometrio si la mujer tiene más de 35 años o menos de 35 en caso de sangrado anómalo. Si la colposcopia y la biopsia son anormales, se debe aplicar el protocolo según la patología. Opcionalmente se puede hacer la prueba del VPH para identificar si la lesión está asociada a la infección. Si la colposcopia es negativa y la citología favorece un diagnóstico de neoplasia, se recomienda hacer una conización. Si la AGC no favorece a la neoplasia y la colposcopia es normal, se recomienda hacer un seguimiento de cuatro citologías en intervalos de seis meses (8).

AGC

El diagnóstico de células glandulares atípicas de significación indeterminada (AGC), se fundamenta en el hallazgo de células con diferenciación endocervical que presentan atipia nuclear que sobrepasa aquellos cambios propios de una reacción o reparación, pero que no son suficientes para diagnosticar displasia glandular o adenocarcinoma in situ (15).

CGIN

Las alteraciones citológicas en neoplasia intraepitelial glandular (CGIN) se divide en dos categorías: la neoplasia intraepitelial glándular cervical de bajo grado y de alto grado, esta última categoría incluye las displasias glandulares



severas y el adenocarcinoma in situ. El adenocarcinoma in situ afecta el epitelio superficial o glandular sin sobrepasar los límites de la membrana basal y por tanto sin infiltración estromal (15).

En las CGIN de bajo grado se aprecia discreta pérdida en la capacidad de producir mucina, la relación N/C puede estar moderadamente aumentada, hay escasas mitosis, hay incremento del tamaño nuclear con escaso pleomorfismo y la hiperchromasia es de leve a moderada.

En las CGIN de alto grado, la producción de mucina es mínima e irregular, la relación N/C es alta, puede haber numerosas mitosis y los núcleos aumentados de tamaño, pueden exhibir considerable pleomorfismo (aunque no siempre). La hiperchromasia nuclear es variable y la polaridad nuclear usualmente se encuentra desorganizada (15).

2.3 FACTORES DE RIESGO

Previa a la explicación de los factores de riesgo que se encuentran asociados hay que señalar que las lesiones premalignas del cérvix se comportan como enfermedades de transmisión sexual debido a que su principal factor es la infección del virus del papiloma humano, sin embargo no hay duda que existe cierta susceptibilidad genética en mujeres con los receptores HLA-B*07 y HLA-B*0302 mientras que con disminución del riesgo entre quienes tienen HLA-DRB1*1301 (16,17). Existen otros tipos de virus, llamados virus del papiloma humano de alto riesgo u oncogénicos, que llegan sin duda a causar cáncer. Los virus del papiloma humano de alto riesgo causan prácticamente todos los cánceres cervicales, la mayoría de los cánceres de ano y algunos cánceres de vagina, de vulva, de pene y de orofaringe (17).

2.3.1 Virus del papiloma humano (VPH)

Es el principal y el más importante factor de riesgo asociado al cáncer y lesiones premalignas del cérvix, sin embargo hoy en día se considera como agente necesario pero no como agente casual suficiente.

Kross y Durfee describieron por primera vez en 1956 los citológicos del VPH, y le dieron el nombre de coilocitosis. Su importancia no se reconoció hasta 20 años después, cuando Meisels y cols., publicaron la presencia de estos



cambios en la displasia leve. Los estudios de biología molecular indican infección vírica productiva en células coilocíticas desmostrando altas concentraciones del ADN y de antígenos de la cápside del VPH, el genoma se ha encontrado en todos los grados de neoplasias cervicales. La causa inicial del cáncer cervical es la infección por el VPH, a medida que las lesiones de CIN se van volviendo más graves, los coilocitos desaparecen, el número de copias del VPH disminuye, en cambio, partes del ADN transcripcionalmente activo del VPH se integran a las células huésped lo cual es esencial para la transformación maligna (4).

Una vez que el VPH entra a una célula epitelial, el virus empieza a producir proteínas de unión al ADN (E1/E2). Estas dos proteínas producidas por los virus del papiloma humano de alto riesgo interfieren con las funciones normales de la célula, en especial en la transcripción y replicación, hace que la célula crezca en forma incontrolable y evita la muerte celular, haciendo que la proteína E2 reprima el promotor a través del cual se transcribe los genes E6 y E7, los cuales se expresan en el cáncer positivo para VPH (18).

Al parecer E6 y E7 son los únicos factores virales necesarios para inmortalidad de las células epiteliales, además estas dos oncoproteínas forman complejos con proteínas reguladoras como la p53 y pRB produciendo su degradación inmediata, por lo tanto alterando su función normal en respuesta al daño del ADN generado por otros factores (17). **La transformación maligna requiere la expresión de las oncoproteínas E6 y E7 producidas por el VPH**, no hay pruebas directas de la carcinogenia del VPH, puesto que éste no crece en cultivos celulares, sin embargo, se ha descrito un sistema de cultivo celular para hacer crecer queratinocitos que permite la estratificación y la diferenciación de tipos específicos de queratinasa. Cuando las células normales se transfectan con plásmidos que contienen VPH-16, estas células transfectadas producen anomalías citológicas idénticas a las que se observan en la neoplasia intraepitelial. Las oncoproteínas E6 y E7 se identifican en las líneas celulares transfectadas, lo que aporta una fuerte evidencia de laboratorio de la relación causa-efecto. Las líneas celulares de cáncer de cuello uterino que contienen copias activas del VPH-16 o 18 (SiHa, HeLa, C 4-11, Ca Ski) muestran la presencia de oncoproteínas E6 y E7 del VPH-16 (4).



En la mayoría de las mujeres con neoplasia cervical puede evidenciar al ADN del VPH, se han identificado más de 120 tipos de VPH, y 30 de éstos infectan de forma primaria el epitelio escamoso de la vía anogenital inferior de ambos sexos. La detección del VPH se asocia a un incremento de 250 veces el riesgo de CIN de alto grado (4).

Generalmente este virus se relaciona con verrugas vulgares y plantares en la población en mediana edad, en los pacientes de mayor edad se presenta como condilomas acuminado en la zona anogenital, alteración que se llega a considerar como enfermedad de transmisión sexual llegando a transmitirse por medio de contacto de una piel a otra a través de sexo vaginal, anal u oral sin importar el tiempo de la duración del acto, aunque no haya evidencia de lesiones directas en el hombre por lo que este suele ser portador asintomático (17).

Los virus transmitidos sexualmente se dividen en dos categorías de manera específica: VPH de bajo riesgo, el cual según varios estudios no es productor de cáncer pero produce verrugas en piel, su serotipo son los VPH-6 y 11 que producen el 90% de las lesiones cutáneas, entre el 10% tenemos los tipos VPH-40, 42, 53, 54 y 66.

El segundo grupo de la clasificación son los VPH oncogénicos o de alto riesgo los cuales si producen cáncer de cérvix, se han identificado 13 serotipos (VPH-16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68). Los tipos 16 y 18, son los más usuales, prácticamente son generadores de un 70% de CA. de cérvix (5).

El VPH que se ha identificado de manera más común en el cáncer invasor en la CIN 2 y la CIN 3 es de tipo 16, se encuentra en el 50% de las mujeres con cáncer de cerviz cuyos estadios pueden estar avanzados o no. También es el tipo de VPH que está de manera más usual en mujeres con citologías normales, desgraciadamente, el VPH-16 no es muy específico y puede hallarse en el 16% de las mujeres con lesiones de bajo grado y hasta en el 14% de aquellas con citología normal por lo cual los resultados positivos no son muy convincentes al momento de afirmar un diagnóstico.

El VPH-18 se encuentra en el 25% de las mujeres con cáncer invasor, en el 5% de las pacientes con CIN 2 y CIN 3, en el 6% de las mujeres con VPH y CIN 1,



y en menos del 5% de las pacientes con hallazgos negativos. Por tanto, el VPH-18 es más específico que el VPH-16, para tumores invasivos por lo cual un resultado positivo a esta cepa será de gran utilidad para el diagnóstico de un cáncer de cérvix en desarrollo (4).

En muchas ocasiones estas células alteradas son reconocidas por el sistema inmunitario y son eliminadas, sin embargo, a veces no son destruidas, lo cual resulta en una infección inevitable. En general, la infección por VPH no es persistente, en aquellas que sí pueden mantenerse ocultos durante muchos tiempo incluso años. Conforme las células infectadas siguen desarrollándose por largo tiempo, entre 15 a 25 años, sufren mutaciones que fomentan todavía más el crecimiento celular, lo que lleva a la formación de una lesión de alto grado y finalmente su etapa más critica como es el cáncer invasivo (18). La mayoría de las mujeres no tienen síntomas clínicos sin embargo **otras presentarán lesiones cervicales de bajo grado que se pueden eliminar de forma directa y en la mayoría de las pacientes, la infección se eliminará en 10 a 16 meses.** Las mujeres expuestas al VPH desarrollarán infección recurrente que podrá progresar a CIN pero será un pequeño porcentaje de las mismas. La infección recurrente por VPH de alto riesgo aumenta 250 veces el riesgo de enfermedad de alto grado, y es ineludible para el desarrollo y el mantenimiento de la CIN 3. Los factores de riesgo a veces necesarios que pueden librar una función en esta progresión son: el tabaco, el uso de anticonceptivos hormonales, la presencia de otras enfermedades de transmisión sexual claramente identificadas y la alimentación a base de lípidos. Cualquier factor que influya sobre la integración del ADN del VPH en el genoma humano puede provocar la progresión a enfermedad invasora (4).

2.3.2 Características de la conducta sexual

2.3.2.1 Edad inicial de la relación sexual

Este factor además significa que la mujer podrá tener más compañeros sexuales teóricamente a lo largo de su vida, además el tejido cervicouterinos de las adolescentes es más idóneo para el trabajo de los carcinógenos, por lo tanto las mujeres que tienen relaciones antes de los 17 años tienen 3 veces más riesgo que las que inician a las 21 años (18).



2.3.2.2 Cantidad de compañeros sexuales

Crece en términos generales el riesgo de adquirir VPH, debido que la relación entre el peligro de las lesiones por el virus es directamente proporcional al número de parejas sexuales que la mujer haya tenido a lo largo de su vida. Debido a las múltiples posibilidades de adquirir una enfermedad de transmisión sexual como el VIH es necesario conocer el historial de la pareja además de su comportamiento que puede incluir visitas a prostitutas, hábito de fumar, todo eso es clave para determinar el riesgo de la mujer (18).

2.3.2.3 Enfermedades de transmisión sexual

Se ha vinculado el cáncer de cérvix con enfermedades de transmisión sexual como la gonorrea o sífilis, así como infecciones del aparato genital de evolución crónica, no obstante no se ha relacionado con infecciones de chlamydia trachomatis o herpes simple puesto que se ha comprobado que no existe una sobreinfección de VPH con dichas patologías.

Cualquier infección del aparato genital junto con VIH facilita el desarrollo de las neoplasias en unas 4 veces el riesgo de las mujeres sin VIH (18).

2.3.3 Factores relacionados con la reproducción

2.3.3.1 Gestas

La relación entre el número de hijos y el peligro de presentar alguna lesión intraepitelial de cérvix es directamente proporcional, es por eso, que mujeres con dos gestas tienen un peligro de dos veces más que las nulíparas, las mujeres con cuatro hijos, tres veces más, las que tienen siete, cuatro veces más y con doce hijos aumenta cinco veces más que las nulíparas. No obstante falta mayor estudio para verificar dicho factor para demostrar su asociación (18).

2.3.3.2 Edad del primer parto

Bosch manifestó que haber atravesado con uno o más partos antes de los 22 años cuadruplica el riesgo (18).

2.3.3.3 Parto Eutócico

Las mujeres que tuvieron partos por cesárea tienen una menor posibilidad de



tener lesiones en el cérvix debido a que no presentan traumatismo repetidos en el cérvix durante el parto, punto muy debatido hoy en día (18).

2.3.3.4 Tabaquismo

Existe asociación directa entre el riesgo de lesiones premalignas y fumar pero este último podría variar según el tiempo que ha tenido dicho hábito y la cantidad de cigarrillos que fuma durante el día. En varios estudios se postulan que el tabaco induce un efecto depresor en el sistema inmunológico natural y local de nuestro organismo, duplicando la posibilidad de lesiones premalignas de cérvix en las fumadoras de larga data (18).

2.3.4 Métodos anticonceptivos

Usar cotidianamente anticonceptivos hormonales, más de 5 años, se relaciona con mayor riesgo de lesión intraepitelial, aunque es muy evidente que el beneficio de la anticoncepción es mucho mayor que el riesgo de producir neoplasias cervicales (18).

2.3.5 Factores psicosociales

2.3.5.1 Condición socio-económica y cultural.

Mujeres de bajos recursos asisten hasta 2,5 veces menos a citología, debido a que la mujer no entiende la magnitud ni los motivos para las cuales se necesita la toma periódica de citología, además existe problemas para que acuda normalmente a sus chequeos o cumpla con los pasos médicos en caso de presentar lesiones de bajo grado (18).

2.4 TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO Y SCREENING

2.4.1 Citología cérvico-vaginal

Esta técnica es desarrollada hace 50 años por George Papanicolaou, su objetivo es la detección precoz de neoplasias malignas cervicales, por lo que se considera más una técnica de screening que como una técnica diagnóstica. Se debe iniciar el cribado a los 3 años del primer coito vaginal o la edad de 21 años en adelante, existe dos tipos de citología, entre estas tenemos:

- Citología de triple toma: se obtiene muestra citológica del endocérvix, exocérvix y fondos de saco vaginales, tiene una sensibilidad del 80% y una



especificidad del 99%, aunque esta sea menor para las lesiones precursoras de adenocarcinoma.

- Citología en medio líquido: se toma la muestra con un mismo cepillo se obtiene muestra endo y exocervical, esta técnica mejora la lectura por parte del anatomopatólogo puesto que, al estar la muestra en un medio líquido no forman grumos que dificulten su lectura (19).

Los resultados de una citología vienen informados según la clasificación de Bethesda que hemos expuesto anteriormente, a continuación instrucciones de interpretación del sistema de Bethesda (18).

Cuadro N°3 Instrucciones del Sistema de Bethesda

Espécimen adecuado

- Satisfactorio para evaluación (presencia/ausencia de transformación endocervical)
- Insatisfactorio para evaluación (especificar razón):
 - Espécimen rechazado / no procesado (especificar razón)
 - Espécimen procesado y examinado pero insatisfactorio para anormalidad epitelial por... (especificar razón)

Categorización general (opcional)

- Negativo para lesión intraepitelial o malignidad
- Anormalidad epitelial
- Otro

Interpretación/resultado

Negativa para lesión intraepitelial o malignidad

Organismos

- Trichomona vaginalis
- Organismos morfológicamente consistentes como especies de Candida
- Cambios en la flora sugestivo de vaginosis bacteriana
- Bacteria morfológicamente consistente con especies de Actinomyces
- Cambios celulares consistentes con virus Herpes Simple

continúa...



Otros hallazgos sugestivos a no neoplasias

- Cambios celulares reactivos asociados con inflamación, radiación y DIU
- Estado celular glandular posthisterectomía
- Atrofia

Anormalidades de las células epiteliales

Células escamosas

- Células escamosas atípicas (ASC)
 - De significado incierto (ASC – US)
 - No se puede excluir lesión intraepitelial de alto grado (ASC – H)
- Lesión intraepitelial de bajo grado LSIL
 - VPH
 - Displasia moderada
 - NIC I
- Lesión intraepitelial de alto grado HSIL
 - Displasia moderada y severa, carcinoma in situ, NIC 2 y 3
- Carcinoma escamocelular

Células glandulares

- Células glandulares atípicas (AGS) (especificar endocervical, endometrial, o sin especificar)
- Células glandulares atípicas, favor neoplásicas (especificar)
- Adenocarcinoma endocervical in situ (AIS)
- Adenocarcinoma

Otros: Células endometriales en mujeres >40 años.

Fuente: Ricardo Ortiz Serrano M.D., Claudia Janeth Uribe Pérez, M.D., Luis Alfonso Díaz Martínez, M.D., Yuriko Rafael Dangond Romero, OD,. Factores de Riesgo para Cáncer de Cuello Uterino*. Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología (Internet). 2004 (citado el 27 de dic de 2014). Vol. 55 (Nº2): 146 – 160. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcog/v55n2/v55n2a07.pdf>

2.4.2 Colposcopia

Técnica desarrollada por Hinselmann en 1925, su objetivo es localizar lesiones ante una citología anormal, evaluar las mismas y hacer biopsia dirigida si es necesario. La técnica permite la visualización del cérvix bajo lente de gran aumento y la toma de biopsia de las zonas sospechosas, como mosaicos, punteados basófilos, ulceraciones, leucoplasias, entre otros.

Éstas se pueden ver a simple vista con el test de Schiller o tinción con lugol, en donde son sospechosas las lesiones yodonegativas, debido que en el epitelio



normal hay la presencia de glucógeno en los estratos intermedios y la no captación se da en epitelios inmaduros y displásicos por la falta de glucógeno. Tinción con ácido acético, las lesiones sospechosas son las acetoblancas; a mayor blancura mayor desorganización, porque le cuesta más trabajo penetrar el epitelio.

Se indica que es satisfactoria una colposcopia cuando se observa la unión escamo-columnar (UEC), cuando no es satisfactoria se debe que la UEC esta dentro del canal endocervical por lo que se requiere realizar un legrado endocervical para obtener la muestra (5,19).

2.4.3 Detección de VPH

La presencia del VPH dentro de las células del epitelio cervical, se lleva a cabo a través de técnicas de biología molecular. Se pueden dividir en dos grandes grupos:

- Detección de ADN viral, lo que confirma la presencia del virus no en si su actividad vírica.
- Detección de ARNm E6/E7 viral, establece actividad vírica oncogénica y permite conocer la carga viral (5).

2.5 ESTADO DEL ARTE

El estudio realizado por Barbón Arnaldo en 2009 sobre “Análisis de algunos factores de riesgo de lesiones premalignas de cuello uterino en un área de salud” (20).

Da a conocer que la edad que predominó en la población estudiada fue entre 25 y 40 años en ambos grupos. Los factores de riesgo más significativos fueron: el inicio de las relaciones sexuales y el número de parejas sexuales. Acerca de las lesiones premalignas, el NIC I (LG- SIL) fue el más significativo.

El estudio realizado por Rodríguez Salvá Armando, Echavarría Aguilera Ángel A, Murlá Alonso Pedro, Vázquez González Carlos en 1999 sobre “Factores de riesgo del cáncer de cérvix en el municipio Cerro” (21).

Indican como factores de riesgo para cáncer de cérvix a la baja escolaridad, el comienzo de las relaciones sexuales en edades tempranas, el embarazo precoz, la paridad, el cambio frecuente de pareja, el uso de anticonceptivos



orales, las relaciones sexuales anales y durante el período menstrual, así como el hábito de fumar. Fueron establecidos como factores protectores el uso del condón y el realizarse la prueba citológica con la periodicidad recomendada por el programa.

El estudio realizado por Lau Serrano Dalgis, Millán Vega María Margarita, Fajardo Tornés Yarine, Sánchez Alarcón César en 2012 sobre “Lesiones preinvasivas del cuello uterino” (22).

Indican que la mayoría de las lesiones preinvasivas diagnosticadas por citología como por histología estuvieron en la clasificación de NIC I (LG- SIL). En los tres grados de lesión cervical predominó el grupo de edad de 26 a 45 años. La sexarquia precoz se reportó en casi las tres cuartas partes de las mujeres afectadas y la evidencia del VPH estuvo presente con mucha frecuencia tanto por citología como por histología.

En el grupo de 246 resultados citológicos anormales predominó el NIC I (LG- SIL) seguido por el NIC II (HL- SIL) y en último lugar el NIC III (HL-SIL).

La totalidad de la bibliografía revisada expone el mismo orden de frecuencia para los 3 grados de lesión, predominan los grupos de bajo grado, en este caso el NIC I (LG- SIL), seguido de los otros 2 que constituyen los de alto grado.

Más del 50 % del total de las 89 mujeres tenían edades entre 26 y 35 años, este grupo ocupa el 1er. lugar en todos los diferentes grados de la lesión cervical, le sigue el grupo entre 36 y 45 años con una frecuencia importante, en este estudio las adolescentes no constituyeron un grupo de elevada frecuencia. Casi las tres cuartas partes del grupo de mujeres se iniciaron sexualmente con 16 años o menos y un número importante, tan temprano como a los 12 años o menos.

Se considera inicio precoz de las relaciones sexuales con 16 años o menos, el 73 % de los casos en esta investigación inició precozmente las relaciones sexuales.

En las 246 citologías se reportaron evidencias de la infección viral en 156 para un 63,4 %, de ellas 93 (59,6 %) en las del grupo con NIC I, 53 (77,9 %) con NIC II y 10 (58,8 %) con NIC III.



El estudio realizado por el Dr. Mario Escalona Reguera en 2012 sobre “Factores de riesgo en mujeres con citología vaginal positiva” (23).

La incidencia de lesiones premalignas y de cáncer cérvico uterino es baja. La mayor frecuencia de alteraciones citológicas correspondió a la Neoplasia Intraepitelial Cervical I. El mayor porcentaje de citologías positivas se observó en las edades comprendidas entre los 25-39 años. Los antecedentes obstétricos más frecuentes encontrados fueron la multiparidad y el aborto. Las relaciones sexuales en edades tempranas (primera relación sexual antes de los 20 años) se asocian a un mayor riesgo de cáncer de cuello uterino. Más de la mitad de las pacientes con citología positiva presentaron infección vaginal, el síntoma más frecuente fue la leucorrea y en un porcentaje elevado se detectó la infección por virus del papiloma humano.



CAPÍTULO III

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1 HIPÓTESIS

Las pacientes multíparas con inicio de vida sexual menor a 18 años, con más de tres compañeros sexuales, con nivel de instrucción menor a 6 años y residentes en zonas rurales tienen mayor riesgo de tener lesiones premalignas de cuello uterino.

3.2 OBJETIVOS

3.2.1 OBJETIVO GENERAL

- Determinar la frecuencia y distribución de las lesiones premalignas e identificar los factores asociados en mujeres con citología positiva atendidas en el hospital del Instituto del Cáncer SOLCA, Cuenca.

3.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las características sociodemográficas de la población de estudio.
- Determinar los tipos de lesión según la citología cérvico-uterina.
- Determinar los factores asociados a las diferentes lesiones premalignas.
- Identificar los serotipos más frecuentes del virus del papiloma humano (VPH).



CAPÍTULO IV

4. DISEÑO METODOLÓGICO

4.1 Tipo de estudio

El presente estudio es transversal analítico. Se realizó sobre las historias clínicas de las pacientes seleccionadas.

4.2 Áreas de estudio

El estudio se realizó en Hospital del Instituto del Cáncer SOLCA, Cuenca, ubicado en la ciudad de Cuenca, en la Avenida del Paraíso y Agustín Landívar.

4.3 Universo y muestra

El universo estuvo conformado por 1591 historias clínicas de mujeres que se realizaron exámenes citopatológicos en el hospital del Instituto de Cáncer SOLCA, en el período de enero a diciembre de 2014. No se calculó tamaño de muestra. En las 1591 consultas de la especialidad se encontró citología positiva de cérvix uterino en 586 de las cuales se excluyeron 241 por tener datos incompletos motivo por el que no forman parte del estudio.

4.4 Criterios de inclusión y exclusión

- **Inclusión.** Historias clínicas que contengan los resultados Pap Test del año 2014 y la información de todas las variables de estudio.
- **Exclusión.** Historias clínicas que presenten resultados inconclusos o inadecuados.

4.5 Variables

- *Variables sociodemográficas:* edad, instrucción y residencia.
- *Variables individuales:* inicio de vida sexual, número de compañeros sexuales, número de partos.
- *Variables diagnósticas:* citología basada en Bethesda y VPH.



4.6. Operacionalización de las variables

Las variables se operacionalizaron en una matriz. (Anexo 1).

4.7 Métodos, técnicas e instrumentos

Recolección de datos. Se procedió a la selección de los resultados citológicos positivos en patología de cérvix contenidos en las historias clínicas de las pacientes de SOLCA, Cuenca, atendidas en el período diseñado para el estudio.

Procedimiento de recolección. Antes de iniciar el proceso de recolección de datos se solicitó el debido permiso a las autoridades del Hospital del Instituto del Cáncer SOLCA, Cuenca, para llevar a cabo el estudio. Durante el proceso de realización del estudio, se presentó continuamente los avances que se obtenían y se solicitó las recomendaciones pertinentes al director y asesor de tesis sobre la marcha de la investigación, con el afán de una completa y correcta supervisión.

Se conformó un equipo de trabajo para la recolección conformado por los investigadores Andrea Torres y Jorge Corella, quienes llenaron los formularios diseñados exclusivamente para tal fin (Anexo 2).

4.8. Análisis de la información

Para ingreso de los datos utilizamos una hoja electrónica de Microsoft Excel 2010 y luego transportamos al software estadístico IBM SPSS™ 15.0 en español para Windows™ una versión en evaluación.

Para la presentación de resultados utilizamos distribución de frecuencias y gráficos de acuerdo al tipo de variable. Recurrimos a tablas simples y de doble entrada con la utilización de frecuencias relativas y porcentaje. Se consideraron significativas las diferencias con un valor de $P < 0.05$.

4.9 Aspectos éticos

Se garantiza que los datos recolectados serán guardados con confidencialidad y su utilización se ajusta a los fines del estudio. Por tratarse de una



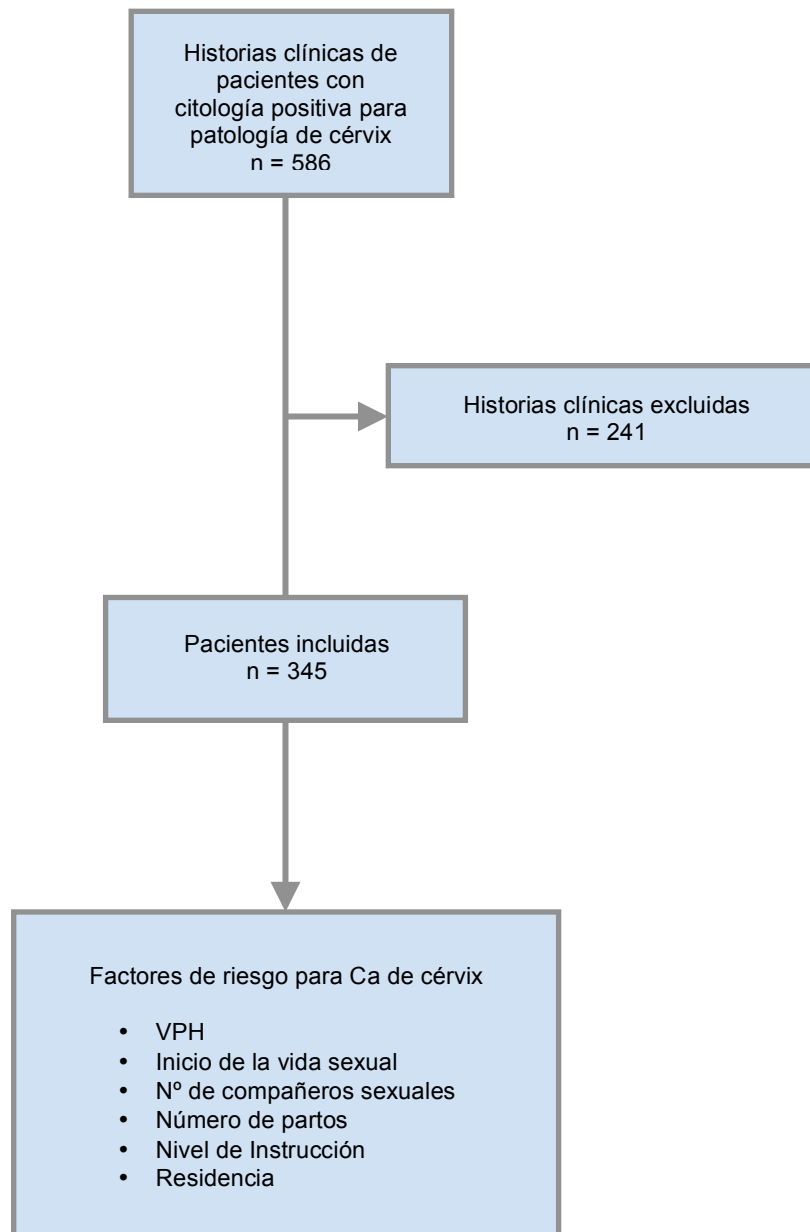
recopilación documental de información no fue necesario el consentimiento informado. Los resultados del presente trabajo pueden ser utilizados por la institución en donde se realizó y la información final pasará a formar parte de la biblioteca digital de la Universidad de Cuenca que respetando los derechos de autoría puede publicarlos en sus medios de divulgación científica.



CAPÍTULO V

5. RESULTADOS

5.1 Cumplimiento del estudio



Flujograma de la investigación



5.2 Distribución de la población de estudio

Tabla 1.

Prevalencia de lesiones premalignas en 1591 pacientes atendidas en el Hospital del Instituto del Cáncer, SOLCA. Cuenca, 2016.

Prevalencia	n	%
Con lesiones premalignas	586	36.8
Sin lesiones	1005	63.2
Total	1591	100.0

Fuente: formulario de recopilación de información

Elaboración: Andrea Torres y Jorge Corella.

La prevalencia de lesiones premalignas para el año 2014 fue del 36.8%, pero el análisis de las variables de estudio se realizó sobre las 345 historias clínicas que tuvieron la información requerida



5.3 Características de la población de estudio

Tabla 2.

Características demográficas de 345 mujeres con diagnóstico de lesiones premalignas de cérvix. Hospital del Instituto del Cáncer, SOLCA. Cuenca, 2016.

	n	%
Edad en años		
Menos de 20	1	0.3
20 a 35 años	88	25.5
Mayor a 35	256	74.2
Instrucción		
Ninguna	18	5.2
Primaria	167	48.4
Secundaria	118	34.2
Superior	42	12.2
Residencia		
Urbana	185	55.1
Rural	160	44.9

Fuente: formulario de recopilación de información

Elaboración: Andrea Torres y Jorge Corella.

La edad promedio de la población de estudio fue de 44.3 ± 12.4 años entre un mínimo de 16 y un máximo de 80 años. El subgrupo de edad mayor de 35 años fue el más numeroso.

El nivel de instrucción primaria fue el más frecuente en comparación con los otros niveles.

La distribución según residencia fue similar.



Tabla 3.

Características gineco obstétricas de 345 mujeres con diagnóstico de lesiones premalignas de cérvix. Hospital del Instituto del Cáncer, SOLCA. Cuenca, 2016.

	n	%
Inicio de vida sexual (años)		
Menor a 18 años	159	46.1
≥ 18 años	186	53.9
Compañeros sexuales		
Una pareja	201	58.3
Dos parejas	89	25.8
Tres y más parejas	55	15.9
Antecedentes obstétricos		
Nulípara	19	5.5
1 a 2 partos	99	28.7
3 a 5 partos	155	44.9
Más de 5 partos	72	20.9

Fuente: formulario de recopilación de información

Elaboración: Andrea Torres y Jorge Corella.

La edad promedio de inicio de vida sexual fue de 18.3 ± 3.5 años entre un mínimo de 12 y un máximo de 38 años. El 6% de las pacientes tuvo un inicio precoz entre 12 a 14 años y el 20% un inicio tardío, entre 21 a 36 años. De 15 a 20 años fue la edad que el 73% de las pacientes inició su vida sexual.

El 58% de pacientes tuvo un compañero sexual ($P < 0.001$), el 25% dos compañeros y el 15% tres o más compañeros.

Las multíparas, con 3 a 5 partos, fueron la mayoría con el 44% ($P < 0.001$), el 20% tuvo más de 5 partos y el 28% de 1 a 2 partos. Las nulíparas fueron el 5%.



5.4 Diagnóstico citológico

Tabla 4.

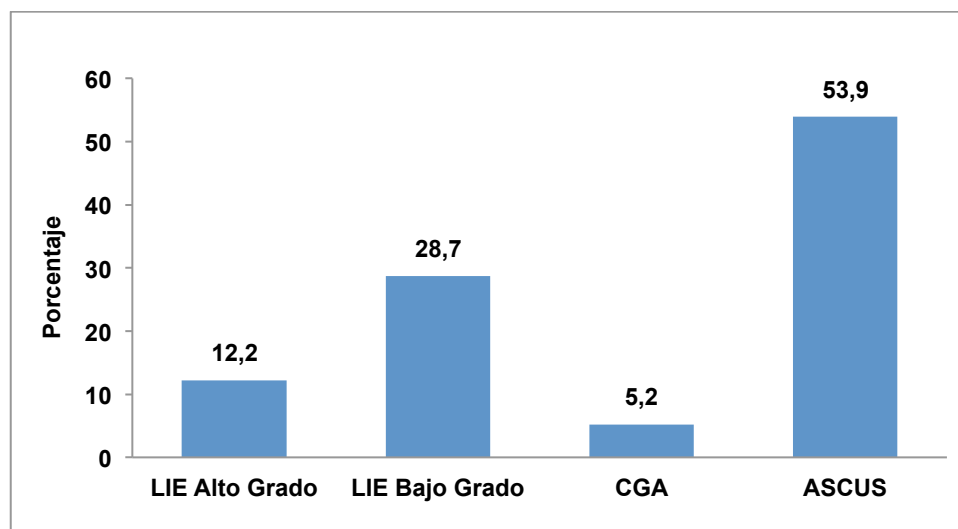
Tipos de citología cérvico-uterina, según Bethesda, de 345 mujeres del Hospital del Instituto del Cáncer, SOLCA. Cuenca, 2016.

	n	%
LIE Alto Grado	42	12.2
LIE Bajo Grado	99	28.7
CGA	18	5.2
ASCUS	186	53.9

Fuente: formulario de recopilación de información

Elaboración: Andrea Torres y Jorge Corella.

Gráfico 1



Fuente: formulario de recopilación de información

Elaboración: Andrea Torres y Jorge Corella.

Al diagnóstico LIE de Alto Grado le correspondió el 12% y al de Bajo Grado el 28%.

Los diagnósticos de ASC, tanto ASC-US como ASC-H fueron los más frecuentes. El de CGA fue el menos frecuente.



5.5 Factores asociados a lesiones premalignas

Tabla 5.

Factores asociados a lesiones premalignas, según Bethesda, en 345 mujeres del Hospital del Instituto del Cáncer, SOLCA. Cuenca, 2016.

Clasificación Bethesda				
	LIE Alto G n = 42	LIE Bajo G n = 99	CGA n = 18	ASCUS n = 186
VPH				
Positivo	42 (100.0)	86 (86.8)	14 (77.7)	130 (69.8)
Negativo	-	13 (13.2)	4 (22.3)	56 (30.2)
Valor P	< 0.001*	0.023*	0.854	< 0.001*
Inicio de vida sexual				
12 a 17 años	21 (50.0)	50 (50.5)	5 (27.7)	83 (44.6)
18 en adelante	21 (50.0)	49 (49.5)	13 (72.3)	103 (55.4)
Valor P	0.587	0.296	0.109	0.555
Compañeros sexuales				
Una pareja	20 (47.6)	55 (55.5)	12 (66.6)	114 (61.2)
Más de una pareja	22 (52.4)	44 (44.5)	6 (33.4)	72 (38.8)
Valor P	0.135	0.518	0.457	0.217
Número de partos				
Nulípara	2 (4.8)	11 (11.1)	-	6 (3.2)
1 a 2 partos	13 (31.0)	29 (29.3)	2 (11.1)	55 (29.6)
3 a 5 partos	11 (26.2)	37 (37.4)	12 (66.7)	95 (51.1)
Más de 5 partos	16 (38.1)	22 (22.2)	4 (22.2)	30 (16.1)
Valor P	0.013*	0.020*	0.164	0.008*
Edad (años)				
Menos de 20	1 (2.4)	-	-	-
20 a 35	10 (23.8)	33 (33.3)	1 (5.6)	44 (23.7)
Más de 35	31 (73.8)	66 (66.7)	17 (94.4)	142 (76.3)
Valor P				
Instrucción				
Ninguna	3 (7.1)	8 (8.1)	1 (5.6)	6 (3.2)
Primaria	22 (52.3)	50 (50.5)	11 (61.2)	84 (45.1)
Secundaria	14 (33.3)	26 (26.2)	5 (27.8)	73 (39.2)
Superior	3 (7.1)	15 (15.2)	1 (5.6)	23 (12.4)
Valor P	0.682	0.117	0.670	0.073
Residencia				
Rural	24 (57.1)	44 (44.4)	10 (55.5)	82 (44.0)
Urbana	18 (42.9)	55 (55.6)	8 (44.5)	104 (56.0)
Valor P	0.135	0.647	0.422	0.356

Fuente: formulario de recopilación de información

Elaboración: Andrea Torres y Jorge Corella.



La positividad para VPH estuvo asociada significativamente a LIE de Alto Grado, LIE de Bajo Grado y ASCUS, pero no a CGA.

Los diagnósticos LIE de Alto Grado, LIE de Bajo Grado y ASCUS, tuvieron una distribución similar tanto en las pacientes que iniciaron su vida sexual de 12 a 17 años como en las que iniciaron de 18 años en adelante. El diagnóstico de CGA fue menor en las de inicio temprano.

El tener 1 pareja sexual o 2 o más mostró una distribución con pequeñas diferencias en todos los diagnósticos. Aunque el porcentaje fue mayor en LIE de Bajo Grado, CGA y ASCUS, las diferencias no fueron significativas.

La condición de multiparidad muestra una asociación altamente significativa con los diagnósticos de LIE de Alto Grado, LIE de Bajo Grado y ASCUS. En los subgrupos de LIE de Bajo Grado y ASCUS la multiparidad de 3 a 5 partos tuvo el más alto porcentaje.

El subgrupo de edad de 35 a 54 años al igual que el nivel de instrucción primaria tuvieron el más alto porcentaje en todos los diagnósticos.

La residencia en zona rural fue porcentualmente más alta que en zona urbana para LIE de Alto Grado, LIE de Bajo Grado y CGA, pero las diferencias fueron bajas. En el subgrupo con diagnóstico de ASCUS la tendencia fue inversa y predominó la residencia urbana.



5.6 VPH y serotipos

Tabla 6.

Distribución del VPH y sus serotipos identificados en 345 mujeres con citología positiva para patología de cérvix. Hospital del Instituto del Cáncer, SOLCA. Cuenca, 2016.

	n	%
VPH negativo	73	21.2
VPH positivo	272	78.8
Alto Riesgo* (n = 944)		
16	69	25.4
18	25	9.2
31	63	23.2
33	46	16.9
35	42	15.4
39	51	18.8
45	58	21.3
51	66	24.3
52	70	25.7
53	66	24.3
56	73	26.8
58	90	33.1
59	73	26.8
66	80	29.4
68	72	26.5
Bajo Riesgo* (n = 53)		
6	13	4.8
11	12	4.4
42	11	4.0
43	8	2.9
44	6	2.2
81	2	0.7
91	1	0.4
Indeterminados* (n = 62)		
Pos, genotipo fuera de los 18	10	3.6
Pos, genotipo fuera de los 21	52	19.1

* El porcentaje de estos serotipos está calculado sobre el total de seropositivos (272 = 100%)

Fuente: formulario de recopilación de información

Elaboración: Andrea Torres y Jorge Corella.

El VPH fue positivo en el 78.8% de pacientes (n = 272) y en ellas se identificaron 1059 serotipos: 944 de Alto Riesgo, 53 de Bajo Riesgo y 62 indeterminados.



Los 11 serotipos de Alto Riesgo más frecuentes fueron: el 58 y el 66, presentes en una de cada tres pacientes; el 16, 52, 56, 59 y 68, presentes en una cada cuatro, y el 31, 45, 51 y 53, presentes en una de cada cinco. El serotipo 18 fue el menos frecuente.



CAPÍTULO VI

6. DISCUSIÓN

Un hallazgo de premalignidad en citología de cuello uterino es un diagnóstico de gran importancia para la mujer y más en países en vías de desarrollo como el nuestro en donde el cáncer cervicouterino es la primera causa de muerte en la mujer en edad fértil. En el mundo entero constituye un problema de salud pública y la citología sigue siendo el procedimiento de detección más ampliamente utilizado (24).

La institución de salud donde se cumplió nuestra investigación es el Hospital de especialidades del Instituto del Cáncer, perteneciente a SOLCA, Cuenca, y como es de esperarse la mayoría de pacientes que acuden a la consulta lo hacen cumpliendo un proceso de referencia del profesional sanitario que quiere despejar la sospecha diagnóstica ante la posibilidad de enfrentarse a un hallazgo de malignidad. Las mujeres que por su propia iniciativa acuden a los consultorios del hospital constituyen una minoría ya sea porque pertenecen a un estrato cultural que posee una información diferenciada o porque sus especialistas de confianza laboran en la institución.

Aparte de esta consideración, el objetivo principal del presente estudio fue caracterizar una población de mujeres en edad fértil que fue atendida en un período de un año y en quienes se encontró lesiones premalignas de cuello uterino con la finalidad de identificar los factores asociados más frecuentes en nuestro medio además de describir la frecuencia y distribución de los tipos de lesión detectados por citología clasificados bajo el sistema Bethesda. Es necesario precisar que el diseño del estudio no permite cálculos de prevalencia como dato poblacional porque en ese caso la muestra debe incluir mujeres con y sin diagnóstico de malignidad, requisitos que deben cumplirse cuando se realizan estudios epidemiológicos con estrategias preventivas como el cribado (screening).

La identificación de factores asociados se realizó considerando grupos



independientes a los cuatro tipos de lesiones premalignas y según esto la mayor o menor frecuencia con que cada uno de los factores, señalados por la literatura médica especializada, estuvieron presentes en las pacientes seleccionadas. De esta manera, el aporte del presente estudio debe reconocerse en las particularidades que pudiera tener nuestra población femenina con respecto de las poblaciones en las que se realizaron los primeros estudios y que tienen condiciones sanitarias y socio-económicas semejantes a las nuestras.

En efecto, algunos resultados parecen discordantes con los esperados aunque en general la mayoría tienen similitudes.

El estudio de casos y controles realizado por el Instituto Nacional de Higiene, Epidemiología y Microbiología, de la Habana, el promedio de edad de 164 mujeres fue de 37.8 años entre un mínimo de 20 y un máximo de 59 años (25).

La institución prestadora de servicios de Salud de Tuluá, Colombia, recopiló en el período 2008 a 2010 información de 3539 mujeres en búsqueda de lesiones de cuello uterino de bajo y alto grado y se encontró que la edad más afectada tuvo una mediana de 38 años entre un intervalo intercuartilar de 29 a 46 años (26).

En el estudio realizado en 2013 en Uttar Pradesh, uno de los estados más poblados de la India, en una recopilación de 4703 casos de lesiones premalignas de cérvix el 40% de las alteraciones se encontró en el grupo de edad de 30 a 39 años (27).

Investigadores españoles en diversos trabajos previos a la elaboración de guías clínicas, señalan que la edad de más frecuencia para la mayoría de lesiones premalignas de cérvix es la de 32 años en promedio con un rango entre 25 y 39 años (28).

En América Latina, la revisión realizada por investigadores del Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital San Borja Arriarán de la Universidad



de Chile, encontró que la edad en la que se encuentra con más frecuente citología positiva para premalignidad es la de 27 a 36 años. A partir de los 35 la posibilidad de morir por cáncer cervicouterino en el subcontinente se incrementa progresivamente y el rango donde se registra la mayor letalidad, por tumores malignos, es la de 30 a 54 años (29).

En la literatura anglosajona la información relacionada con la patología de cérvix se refiere más a los programas desarrollados para prevención de factores de riesgo y consecuentemente disminución de las tasas de cáncer en la población femenina. Así reporta el estudio realizado en los Departamentos de Epidemiología y Bioestadística y Medicina de Laboratorio del Instituto Karolinska, de Estocolmo, así como en el Centro Sueco para investigación y Desarrollo de la Universidad de Uppsala, de Gävle, ambas de Suecia. El estudio de cohortes realizado en la población nacional y basado en los registros de cáncer incluyó más de tres millones de mujeres viviendo en Suecia en el período de 1 de enero de 1980 a 1 de julio de 2011. La incidencia y prevalencia de carcinoma de cérvix más elevadas se registraron entre 30 y 39 años (30).

En nuestra recopilación, 35 a 54 años fue la edad de mayor frecuencia de lesiones premalignas, a este subgrupo correspondió el 54% de la muestra. Esta edad, ciertamente superior a la que señalan la mayoría de estudios, está en relación con el promedio que así mismo fue de 44.3 ± 12.4 años. En los subgrupos de 16 a 34 años y de 55 a 80 años, la frecuencia de lesiones premalignas fue del 24% y 21%, respectivamente (tabla 2).

La distribución de las demás variables: nivel de instrucción, residencia, inicio de vida sexual, número de compañeros sexuales, antecedentes obstétricos y la positividad para el virus del papiloma humano (VPH) muestra una tendencia similar a la señalada por la mayoría de estudios, aunque considerados como factores de riesgo para las lesiones premalignas no encontramos una asociación significativa con todos. No obstante, la variable más relevante, como señala la literatura especializada, es la presencia del VPH considerado por muchos autores como la condición casi indispensable cuando se trata no



únicamente de cáncer cervical sino también de cáncer vaginal, anal y orofaríngeo, aunque menos frecuentes (31-34).

Innumerables estudios realizados para discriminar el rol del VPH en la etiología del cáncer cervicouterino han concluido que son los serotipos del virus los que confieren mayor o menor riesgo para malignidad y que pueden variar significativamente según la edad, la conducta sexual o las características infecciosas en la pareja. Así lo afirma un reporte de una investigación realizada en el Laboratorio de Carcinogénesis y Genética del hospital del Instituto del Cáncer de la Universidad de Peking, China, conjuntamente con el Departamento de Patología y Epidemiología de la Escuela de Salud Pública de la Universidad de Washington, Seattle, EUA. Para estudiar diez serotipos de VPH se seleccionaron 5548 adultos de una población rural china, de edades entre 25 a 65 años, en los que se incluyeron 1587 parejas. El estudio se cumplió en el período 2007-2009 y los hallazgos más relevantes fueron que el 68% de la población de estudio tuvo positividad para cualquier serotipo VPH y el 38% para los serotipos 6/11/16 y 18; los tres serotipos más frecuentes en el 30% de la población fueron el VPH-58 (10.6%), VPH-16 (9.7%) y VPH-18 (9.3%) y la seropositividad de la mucosa estuvo asociada independientemente con el número de parejas sexuales de los sujetos de estudio. Los resultados de este estudio transversal fueron utilizados para evaluar los programas de vacunación contra el virus (35).

Un estudio similar llevado a cabo en Holanda por el Laboratorio de Enfermedades Infecciosas y Cribaje del Instituto Nacional de Salud Pública y Ambiente, de Bilthoven, analizó los cambios ocurridos con 7 serotipos de VPH desde un primer estudio nacional realizado en 1995-1996 con 3303 participantes y un segundo estudio realizado en 2006-2007 con 6384. Se tomaron muestras de mujeres y varones entre 1 y 79 años de edad y se encontró que el serotipo VPH-16 que fue más prevalente en la adolescencia en el estudio de 1995 había sido desplazado al grupo poblacional más joven en el 2007 y fue más frecuente en las mujeres. La seropositividad en los mayores de 15 años fue también para los VPH-16/18/31 y 45 cuya prevalencia aumentó en el segundo estudio con respecto del primero. Consecuentemente, los análisis



estratificados mostraron que sobre los 49 años el VPH-16 también fue más prevalente en el 2007. Los serotipos que se mantuvieron con modificaciones mínimas en su prevalencia en el período de 11 años en que se realizaron los dos estudios fueron VPH-33/52 y 58. El incremento de seropositividad del 20% en 1995 al 23% en 2007, para todos los tipos de VPH, fue significativo ($P = 0.013$) y fue explicado por los investigadores a través de ciertos factores como: edad, sexo, zona de residencia y características étnicas así como por las modificaciones de la conducta sexual que incluyen número de parejas sexuales y edad de inicio de vida sexual (36).

En los últimos cinco años se ha incrementado el interés por identificar los serotipos VPH en la etiología del cáncer cervicouterino en función del riesgo, pero hasta la actualidad no existe una tipificación bien diferenciada y los estudios realizados con intereses sanitarios específicos reportan ciertas particularidades dependientes del objetivo de sus autores y de la población en que se realizó. Las seroprevalencias más estudiadas han sido los grupos VPH-6/11/16/18 (37-41), VPH-16/18/33 (42) VPH-16/18/31/58 (43), VPH-6/11/16/18/45 (44), VPH-16/18/31/33/35/45/52/58 (45) y VPH-6/11/16/18/31/33 (46). En esta misma línea, un estudio que tiene particular importancia es el realizado en el Laboratorio de Virología Molecular de la Facultad de Farmacia de Tours, Francia, conjuntamente con el Servicio de Epidemiología y Registro de Cáncer del Instituto Catalán de Oncología de Barcelona, España, el Centro de Atención a la Mujer y Unidad de Dermatología del Hospital Monte Naranco de Oviedo, España y el Departamento de Patología del Hospital Universitario Vrije de Amsterdam, Holanda, con la finalidad de caracterizar las respuestas serológicas a VPH-16/18/31 y 58. Se compararon los resultados obtenidos en dos poblaciones de distinta conducta sexual: 177 prostitutas pareadas por edad con 283 mujeres de la población general. La seroprevalencia de VPH en las prostitutas fue 14 veces más alta que la observada en la población general [OR 14.04 (IC95%: 8.4 – 23.6)]. Las conclusiones de la investigación reafirman el hecho que el número de parejas sexuales es el mayor determinante para la adquisición de VPH oncogénico de ahí que las prostitutas sean la población que se encuentra en mayor riesgo de adquirirlo (47).

El estudio también señala que han sido clonados y secuenciados más de 100



genotipos VPH pero su etiogenia en el cáncer cervical ha sido reconocido en un número limitado de ellos: VHP-16/18/31/33/35/45/52/58 y 59. En el mundo entero el VPH-16 y el VPH-18 son los genotipos más frecuentemente asociados al cáncer cervical aunque otros tipos tengan una distribución geográfica desigual como los VPH-33/39/58 y 59 que son más frecuentes en Latino América con respecto de otras regiones. No obstante, en las mujeres latinoamericanas incluidas en el estudio el 76% fue anti VPH-16 seguido por el 42% de anti-VPH-58, positivos. En mujeres africanas y asiáticas los tipos VPH-16 y VPH-18 fueron los principales y en ninguna de ellas se encontró positividad para el VPH-58 (47).

La detección del VPH va adquiriendo cada vez más importancia que a criterio de algunos expertos bien podría preferirse un cribaje con la detección de su presencia como test de primera línea para los estudios diagnósticos de población. Así lo expresan un grupo de investigadores españoles en un estudio realizado en los Servicios de Microbiología de los Hospitales: Universitario Ramón y Cajal de Madrid, Universitario de Vigo, Puerta del Mar de Cádiz y de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad CEU Cardenal Herrera de Moncada. Aseguran que algunos países ya se están preparando para desarrollar estrategias que permitan una detección individual de los genotipos VPH-16 y 18 que se encuentran presentes hasta en el 70% de las biopsias de cáncer cervical (48). En nuestra recopilación los diez serotipos de alto riesgo más frecuentes fueron VPH-58 (33%), VPH-66 (29%), VPH-56 (26%), VPH-59 (26%), VPH-68 (26%), VPH-52 (25%), VPH-16 (25%), VPH-51 (24%), VPH-53 (24%) y VPH-31 (23%). Como puede verse, la frecuencia del VPH-16 fue baja y el VPH-18 apenas del 9%. El resultado concuerda con lo que señala el estudio de los franceses en el sentido de que en la mujer latinoamericana se encuentra una distribución diferente de serotipos del VPH (48).

Sobre el nivel de instrucción como factor de riesgo para cáncer cervicouterino los estudios que lo incluyen lo hacen conjuntamente con las condiciones socio-económicas en donde se ha encontrado que la escolaridad menor de 6 años pone a la mujer en desventaja y le expone a mayor riesgo de contraer la enfermedad (27). En nuestra serie el 53% de las pacientes se encontró en



estas condiciones. En efecto, el 48% hubo cursado la instrucción primaria y el 5% ningún tipo de instrucción.

En esta misma línea debe entenderse la residencia como factor de riesgo por su directa relación con el tipo de información que llega a la zona rural en comparación con la urbana o el acceso a los servicios sanitarios. La distribución de nuestra casuística tuvo un ligero predominio de residencia en zona urbana lo que podría explicarse por el hecho de que el hospital donde se realizó el estudio es más un centro de referencia.

La edad de inicio de la vida sexual es un dato plenamente concordante con lo que había de esperarse. Si bien el promedio de edad fue 18.3 ± 3.5 años el 46% de nuestras pacientes habían iniciado su vida sexual entre los 12 y 17 años. Los estudios realizados en hospitales cubanos y en una comunidad colombiana reportan resultados similares (26,49).

Sobre el número de compañeros sexuales los resultados de nuestra recopilación parecen contradictorios. Eso de que el 58% tenga un compañero sexual, el 25% dos compañeros y el 15% tres o más podría llevarnos a asumir la posibilidad de que sigue siendo una información de difícil obtención en realidades como la nuestra. En los estudios realizados en Chile, Cuba y Colombia, los resultados son coincidentes en cuanto a que la mayor frecuencia de lesiones premalignas se encuentran en directa relación con el número de compañeros (26,29,50). Aún más, la investigación realizada por Touzé y cols en una población de trabajadoras sexuales ratifica el elevado incremento del riesgo determinado por esta condición (47).

La multiparidad sí tuvo una distribución concordante con lo esperado. Nuestras pacientes multíparas con más de 3 partos fueron el 64%. Un 44% tuvo de 3 a 5 partos y un 20% más de 5 partos. El 5% restante correspondió a las nulíparas. Los resultados de los investigadores colombianos de la comunidad de Tulúa fueron similares a los nuestros (26).

La distribución de los tipos de patología también tienen su interés ya que



ampliarían el entendimiento de lo que señalan los investigadores europeos en el sentido de que hay diferencias de tipo geográfico en la distribución de los tipos de lesiones (47). En un estudio realizado por el Departamento de Ginecología y Obstetricia de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Pamukkale de Denizli, Turquía, en 11539 diagnósticos se encontró mayor frecuencia de ASCUS, seguido por LIE de Bajo Grado, LIE de Alto Grado y AGC (50). El estudio colombiano levantado en Tulúa en 3539 mujeres encontró, de mayor a menor, la siguiente distribución: LIE de Bajo Grado, ASCUS y LIE de Alto Grado (26). Los resultados del estudio realizado en Cuba tuvieron un orden encabezado por LIE de Bajo Grado y seguido por LIE de Alto Grado (49). Igual distribución se encontró en 4703 pacientes incluidas en el estudio de los investigadores de la India (27). Y la frecuencia de nuestros factores causantes fue coincidente con el estudio de Turquía (50), de mayor a menor fue: ASCUS, LIE de Bajo Grado, LIE de Alto Grado y CGA (tabla 4).

Nuestro estudio culmina con un análisis adicional realizado con la intención de obtener mayor contundencia en los hallazgos en vista de que no puede apreciarse muy claramente la asociación entre los factores conocidos y los diagnósticos de premalignidad aparte de la seropositividad para el VPH que sí estuvo asociada significativamente al LIE de Alto Grado, LIE de Bajo Grado y ASCUS como se muestra en la tabla 5, al igual que la asociación con la multiparidad, de 3 a 5 partos, que tuvo el más alto porcentaje en todos los diagnósticos.

Según esto, es necesario precisar que el análisis de la tabla 5 no se realizó considerando que en la población de estudio se encontrarían pacientes con premalignidad y sin premalignidad. El análisis se realizó considerando a cada uno de los diagnósticos un subgrupo independiente como una estrategia estadística válida para cumplir uno de los objetivos específicos propuestos, en el sentido de determinar la asociación de factores conocidos a los diferentes grados de premalignidad encontrados en el estudio. Metodológicamente, obedece a un cálculo de diferencias entre los valores de una variable tabulada en categorías, es decir entre los valores de una distribución dada que pueden ser iguales o no y para esto se utilizó la prueba χ^2 . Por lo demás, dado el



diseño del estudio de corte transversal, que recopiló información únicamente de un grupo de pacientes con citología premaligna, sólo podemos darle el sentido de prevalencia a la frecuencia de la variable y su distribución dentro de la población de estudio, como señalan los expertos (51).

En síntesis, el análisis global de la información recopilada en nuestro estudio nos permite corroborar lo que establece la literatura médica especializada en el sentido de que la presencia del VPH, el inicio de la vida sexual activa antes de los 18 años, tener más de una pareja sexual, multiparidad mayor de 3 partos, nivel de instrucción menor de 6 años y residencia rural, siguen siendo factores **asociados significativamente** ($P < 0.05$) a las modificaciones precursoras de carcinoma cervicouterino. Los organismos internacionales dedicados a investigar los problemas de la salud sexual y reproductiva, dentro de la OMS, como la Organización Panamericana de la Salud (OPS) para nuestro continente, insisten permanentemente en su monitorización y la adopción de las estrategias más adecuadas para continuar modificándolas con el propósito final de conseguir evitarlas (52).

Finalmente, creemos importante citar la conclusión de un grupo de investigadores brasileños, de la Universidad de Marañón, ellos manifiestan la asociación entre los indicadores de desarrollo humano y los patrones de citología de malignidad de cérvix muestra que las áreas más desarrolladas con servicios de salud más efectivos tienen más baja prevalencia de estas lesiones, entonces es indispensable reducir la desigualdad social y mejorar la disponibilidad de los servicios de salud (53).



CAPÍTULO VII

7. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

7.1 CONCLUSIONES

- Las características sociodemográficas de la población de estudio fueron similares a los que señala la literatura médica en estos diseños de investigación.
- Los tipos de lesión según la citología fueron, de mayor a menor: ASCUS (53%), LIE de Bajo Grado (28%), LIE de Alto Grado (12%) y CGA (5%).
- Los factores asociados a las diferentes lesiones premalignas no tuvieron la distribución esperada, pero sí se encontró una asociación significativa entre la presencia del VPH y los diagnósticos de LIE de Alto Grado, LIE de Bajo Grado y ASCUS, al igual que con la multiparidad de 3 a 5 partos.
- Los diez serotipos de alto riesgo del VPH, más frecuentes, fueron: VPH-58 (33%), VPH-66 (29%), VPH-56 (26%), VPH-59 (26%), VPH-68 (26%), VPH-52 (25%), VPH-16 (25%), VPH-51 (24%), VPH-53 (24%) y VPH-31 (23%).

7.2 RECOMENDACIONES

- Dada la mortalidad del cáncer cervicouterino y la posibilidad de prevenirlo a través de la monitorización de los cambios citológicos, es de recomendar su realización en toda la población femenina en riesgo, con una estrategia que se cumpla como una política de estado y bajo la vigilancia del sistema nacional de salud que tiene como sus más valiosos ejecutores a los profesionales sanitarios del país.
- La exclusión de historias clínicas por no tener toda la información necesaria para el estudio debería evitarse llenando correctamente los formularios que contienen.



CAPÍTULO VIII

8.1 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Globocan.iarc.fr (Internet). Washington, D.C – United States of America, (citado el 5 de ene 2015). Disponible en:
<http://globocan.iarc.fr/ia/world/atlas.html>
2. Registro de Tumores Cuenca. Sexto informe de incidencia en el cantón Cuenca 2005 – 2009.
3. JohnW. Sellors, R. Sankaranarayanan. La colposcopia y el tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical Manual para principiantes. Capítulo 1. 1º Edición.. Lyon – Francia: Organización Panamericana de la Salud; 2003 (2003; citado 5 ene 2015). Página 1 – 12. Disponible en:
<http://screening.iarc.fr/doc/colpoesmanual.pdf>
4. Francisco García, Kenneth D. Hatch, Jonathan S. Berek. Enfermedad intraepitelial del cuello uterino, la vagina y la vulva. En: Jonathan S. Berek. Berek y Novak Ginecología. 15.^a edición. Barcelona: Wolters Kluwer Health,S.A.,Lippincott Williams & Wilkins; 2012. 574-618.
5. JM. Bajo Arenas, JM. Lailla Vicens, J. Xercavins Montosa. Patología Tumoral Benigna del Cervix y lesiones cervicales intraepiteliales Capítulo 30. En: De la Fuente J, Zapardiel I, Benavides P. Fundamento de Ginecología. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Página 373 - 380.
6. López de Sánchez, Mercedes. *Infecciones por Virus de Papiloma Humano en Pacientes con Células Escamosas Atípicas de Un Programa de Pesquisa de Cáncer Cervical*. Revista de Ginecología y Obstetricia de Venezuela. 2012; 72 (4): 19-27. <http://www.scielo.org.ve/pdf/og/v72n1/art04.pdf> (último acceso el 12 agosto de 2016).
7. Dr. E. Lerma Puertas. CRIBAJE DEL CANCER DE CERVIX [ASCUS] [Internet]. [cited 2015 Mar 16]. Disponible en:
<http://www.conganat.org/iicongreso/conf/013/ascus.htm>



8. Borré Arrieta, Orlando. Redondo, Cesar. *Protocolo Patología premaligna y maligna de cérvix*. E.S.E Clínica de Maternidad Rafael Calvo C. Colombia. 2009 Diciembre.

<http://www.colposcopiaguayas.com/boletines/NUEVOS/PROTOCOLO%20PATOLOGIA%20PREMALIGNA%20Y%20MALIGNA%20DE%20CERVIX.pdf> (último acceso diciembre 2009).

9. Goodman Annekathryn, MD. Cervical cytology: Evaluation of atypical squamous cells (ASC-US and ASC-H). In: Uptodate, Goff Barbara, MD (Ed), Uptodate, Waltham, Ma, 18 de enero del 2016. Disponible en:

http://www.uptodate.com/contents/cervical-cytology-evaluation-of-atypical-squamous-cells-asc-us-and-asc-h?source=search_result&search=Cervical+cytology%3A+Evaluation+of+atypical+squamous+cells+%28ASC-US+and+ASC-H%29&selectedTitle=1~150. (Último acceso Abril 2016).

10. Alonso de Ruiz P, Duarte Torres RM. Nomenclatura citológica. En: Alonso, Lazcano, Hernández. *Citología Cervicouterina Diagnóstico, Prevención y Control*. 2ª Ed. México: Editorial medica panamericana; 2005. p 13 – 19.

11. Wrigth JD, MD. *Cervical Intraepithelial Neoplasia: Management of Low-Grade and High-Grade Lesions*. In: Uptodate, Goff Barbara, MD (Ed), Uptodate, Waltham, MA, 06 de Agosto de 2015. Disponible en:

http://www.uptodate.com/contents/cervical-intraepithelial-neoplasia-management-of-low-grade-and-high-grade-lesions?source=search_result&search=lesiones+de+bajo+grado&selectedTitle=2~150

(Último acceso Abril 2016).

12. Goodman Annekathryn, MD. Cervical cytology: Evaluation of low-grade squamous intraepithelial lesions (LSIL). In: Uptodate, Goff Barbara, MD (Ed), Uptodate, Waltham, MA, 18 de enero del 2016. Disponible en:



<http://www.uptodate.com/contents/cervical-cytology-evaluation-of-low-grade-squamous-intraepithelial-lesions->

[lsil?source=search_result&search=lsil&selectedTitle=1~19](http://www.uptodate.com/contents/cervical-cytology-evaluation-of-low-grade-squamous-intraepithelial-lesions-?source=search_result&search=lsil&selectedTitle=1~19)

(Último acceso Abril 2016).

13. Goodman Annekathryn, MD. Cervical cytology: Evaluation of high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL). In: Uptodate, Goff Barbara, MD (Ed), Uptodate, Waltham, MA, 18 de enero del 2016. Disponible en:

<http://www.uptodate.com/contents/cervical-cytology-evaluation-of-high-grade-squamous-intraepithelial-lesions->

[hsil?source=search_result&search=high+grade+cervical+intraepithelial+neoplasia&selectedTitle=3~42](http://www.uptodate.com/contents/cervical-cytology-evaluation-of-high-grade-squamous-intraepithelial-lesions-hsil?source=search_result&search=high+grade+cervical+intraepithelial+neoplasia&selectedTitle=3~42)

(Último acceso Abril 2016).

14. Goodman Annekathryn, MD. Patient information: Follow-up of high-grade abnormal Pap tests (Beyond the Basics) In: Uptodate, Goff Barbara, MD (Ed), Uptodate, Waltham, MA, 25 Marzo del 2016. Disponible en:

http://www.uptodate.com/contents/follow-up-of-high-grade-abnormal-pap-tests-beyond-the-basics?source=search_result&search=HSIL&selectedTitle=19~21

(Último acceso julio 2016).

15. Grases Drs. Pedro J, Tresserra Casas Francisco, López-Marín Luciano. Cuello uterino: atipias y lesiones premalignas no invasoras. Rev Obstet Ginecol Venez [Internet]. 2006 Jun [citado 2016 Ago 16] ; 66(2): 81-90. Disponible en:

http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0048-77322006000200006&lng=es.

16. Ortiz Serrano Ricardo, Uribe Pérez Claudia Janeth, Díaz Martínez Luis Alfonso, Yuriko Rafael. Factores de riesgo para cáncer de cuello uterino. Rev Colomb Obstet Ginecol [Internet]. 2004 June [cited 2016 Aug 16] ; 55(2): 146-160. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74342004000200007&lng=en.

17. Instituto Nacional de Cáncer (NIH). Virus del Papiloma Humano y el Cáncer. Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas->



prevencion/riesgo/germenes-infecciosos/hoja-informativa-vph. (Último acceso 19 de febrero de 2015)

18. Ricardo Ortiz Serrano M.D., Claudia Janeth Uribe Pérez, M.D., Luis Alfonso Díaz Martínez, M.D., Yuriko Rafael Dangond Romero, OD,. Factores de Riesgo para Cáncer de Cuello Uterino*. Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología (Internet). 2004 (citado el 27 de dic de 2014). Vol. 55 (Nº2): 146 – 160. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcog/v55n2/v55n2a07.pdf>

19. Hernando. Estela Lorenzo., Velasco. Olga Nieto., Martínez. María Asenjo., Patología del Cuello Capítulo 27. En: Mateos Borja, Pavón Jaime. Manual AMIR Ginecología y Obstetricia. Grafinter, S.L. Página 60 – 63.

20. Barbón Arnaldo. ANÁLISIS DE ALGUNOS FACTORES DE RIESGO DE LESIONES PREMALIGNAS DE CUELLO UTERINO EN UN ÁREA DE SALUD. Rev haban cienc méd [Internet]. 2009 Nov [citado 2016 Ago 16] ; 8(4): . Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2009000400005&lng=es.

21. Rodríguez Salvá Armando, Echavarría Aguilera Ángel A., Murlá Alonso Pedro, Vázquez González Carlos. Factores de riesgo del cáncer de cérvix en el municipio Cerro. Rev Cubana Hig Epidemiol [Internet]. 1999 Abr [citado 2016 Ago 16] ; 37(1): 40-46. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-30031999000100007&lng=es.

22. Lau Serrano Dalgis, Millán Vega María Margarita, Fajardo Tornés Yarine, Sánchez Alarcón César. Lesiones preinvasivas del cuello uterino. Rev Cubana Obstet Ginecol [Internet]. 2012 Sep [citado 2016 Ago 16] ; 38(3): 366-377. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2012000300009&lng=es.

23. Malagón ML, Fajardo VS, González GA, Campillo MR. Factores de riesgo en mujeres con citología vaginal positiva. Policlínico "Dr. Mario Escalona Reguera".



Enero 2010–diciembre 2012. Revista Cubana de Tecnología de la Salud. 2014. 5(1). 2-12

24. Velarde-Jurado E, Ávila-Figueroa C. Evaluación de la calidad de vida. Salud Pública Mex 2002; 44 (4):349-61.

25. Rodríguez A, Echavarría AA, Murlá P, Vázquez C. Factores de Riesgo del Cáncer de Cérvix en el Municipio Cerro. Rev Cubana Hig Epidemiol 1999; 37(1):40-46.

26. Mendoza LA, Pedroza MJ, Micolta PH, Ramírez A, Cáceres CR, López DV, Núñez AJ, Acuña M. Prevalencia de lesiones de bajo y alto grado de cuello uterino en una ciudad colombiana. Rev Chil Obstet Ginecol 2012; 77(2):129-36.

27. Gupta K, Malik NP, Sharma VK, Verma N, Gupta A. Prevalence of cervical dysplasia in western Uttar Pradesh. J Cytol. 2013 Oct;30(4):257-62. doi: 10.4103/0970-9371.126659.

28. Urdaneta-Machado JR, Uhia AM, Cepeda de Villalobos M, Guerra M, Baabel-Zambrano N, Contreras-Benítez AJ. Conización con asas diatermias en lesiones premalignas de cuello uterino. Prog Obstet Ginecol 2011; 54(10):511-7.

29. Nazzal O, Reiner M, Abarzúa A, Liendo R, Palma C. Patología Preinvasora del Cérvix. Rev Chil Obstet Ginecol 2003;68(3):189-96.

30. Wang J, Andrae B, Sundström K, Ström P, Ploner A, Elfström KM, Arnheim-Dahlström L, Dillner J, Sparén P. Risk of invasive cervical cancer after atypical glandular cells in cervical screening: nationwide cohort study. BMJ. 2016 Feb 11;352:i276. doi: 10.1136/bmj.i276.

31. Yörük S, Açıkgöz A, Ergör G. Determination of knowledge levels, attitude and behaviors of female university students concerning cervical cancer, human papilloma virus and its vaccine. BMC Womens Health. 2016 Aug 3;16:51. doi: 10.1186/s12905-016-0330-6.



32. López-Hernández D, Beltrán-Lagunes L, Brito-Aranda L, López-Hernández M de L. Human papillomavirus infection and its correlates with clinically relevant gynecological and obstetric conditions: A cross-sectional study. *Med Clin (Barc)*. 2016 Aug 5;147(3):101-8. doi: 10.1016/j.medcli.2016.04.018. Epub 2016 Jun 11.
33. Moses E, Pedersen HN, Mitchell SM, Sekikubo M, Mwesigwa D, Singer J. Uptake of community-based, self-collected HPV testing vs. visual inspection with acetic acid for cervical cancer screening in Kampala, Uganda: preliminary results of a randomised controlled trial. *Trop Med Int Health*. 2015 Oct;20(10):1355-67. doi: 10.1111/tmi.12549. Epub 2015 Jun 28.
34. Carlson LM, González S. Knowledge of cervical cancer pathology of high school students in San Carlos, Costa Rica. *Rev Biol Trop*. 2014 Sep;62(3):877-86.
35. Zhang C, Liu F, Deng Q, He Z, Xi L, Liu Y et al. Seroprevalence of 10 human papillomavirus types in the general rural population of Anyang, China: a cross-sectional study. *Sex Transm Infect*. 2015 Nov;91(7):506-9. doi: 10.1136/sextrans-2014-051936. Epub 2015 May 21.
36. Scherpenisse M, Mollers M, Schepp RM, Boot HJ, Meijer CJ, Berbers GA et al. Changes in antibody seroprevalence of seven high-risk HPV types between nationwide surveillance studies from 1995-96 and 2006-07 in The Netherlands. *PLoS One*. 2012;7(11):e48807. doi: 10.1371/journal.pone.0048807. Epub 2012 Nov 12.
37. Ji J, Sun HK, Smith JS, Wang H, Esser MT, Hu S et al. Seroprevalence of human papillomavirus types 6, 11, 16 and 18 in Chinese women. *BMC Infect Dis*. 2012 Jun 20;12:137. doi: 10.1186/1471-2334-12-137.
38. Učakar V, Jelen MM, Faust H, Poljak M, Dillner J, Klavs I. Pre-vaccination seroprevalence of 15 human papillomavirus (HPV) types among women in the population-based Slovenian cervical screening program. *Vaccine*. 2013 Oct 9;31(43):4935-9. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.08.038. Epub 2013 Aug 29.



39. Lu B, Viscidi RP, Lee JH, Wu Y, Villa LL, Lazcano-Ponce E. Human papillomavirus (HPV) 6, 11, 16, and 18 seroprevalence is associated with sexual practice and age: results from the multinational HPV Infection in Men Study (HIM Study). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011 May;20(5):990-1002. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-10-1160. Epub 2011 Mar 4.
40. Newall AT, Brotherton JM, Quinn HE, McIntyre PB, Backhouse J, Gilbert L. Population seroprevalence of human papillomavirus types 6, 11, 16, and 18 in men, women, and children in Australia. *Clin Infect Dis.* 2008 Jun 1;46(11):1647-55. doi: 10.1086/587895.
41. Markowitz LE, Sternberg M, Dunne EF, McQuillan G, Unger ER. Seroprevalence of human papillomavirus types 6, 11, 16, and 18 in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2004. *J Infect Dis.* 2009 Oct 1;200(7):1059-67. doi: 10.1086/604729.
42. Kreimer AR1, Alberg AJ, Viscidi R, Gillison ML. Gender differences in sexual biomarkers and behaviors associated with human papillomavirus-16, -18, and -33 seroprevalence. *Sex Transm Dis.* 2004 Apr;31(4):247-56.
43. Bedoya AM, Gaviria AM, Baena A, Borrero M, Duarte DF, Combita AL. Age-specific seroprevalence of human papillomavirus 16, 18, 31, and 58 in women of a rural town of Colombia. *Int J Gynecol Cancer.* 2012 Feb;22(2):303-10. doi: 10.1097/IGC.0b013e31823c2469.
44. Syrjänen S1, Waterboer T, Sarkola M, Michael K, Rintala M, Syrjänen K. Dynamics of human papillomavirus serology in women followed up for 36 months after pregnancy. *J Gen Virol.* 2009 Jun;90(Pt 6):1515-26. doi: 10.1099/vir.0.007823-0. Epub 2009 Mar 4.
45. Castro FA, Dominguez A, Puschel K, Van De Wyngard V, Snijders PJ, Franceschi S. Serological prevalence and persistence of high-risk human papillomavirus infection among women in Santiago, Chile. *BMC Infect Dis.* 2014 Jul 3;14:361. doi: 10.1186/1471-2334-14-361.



46. Hamsikova E, Ludvikova V, Stasikova J, Tachezy R. Cross-sectional study on the prevalence of HPV antibodies in the general population of the Czech Republic. *Sex Transm Infect.* 2013 Mar;89(2):133-7. doi: 10.1136/sextrans-2012-050486. Epub 2012 Jun 8.
47. Touzé A, de Sanjosé S, Coursaget P, Almirall MR, Palacio V, Meijer CJ. Prevalence of anti-human papillomavirus type 16, 18, 31, and 58 virus-like particles in women in the general population and in prostitutes. *J Clin Microbiol.* 2001 Dec;39(12):4344-8.
48. Mateos-Lindemann ML, Pérez-Castro S, Rodríguez-Iglesias M, Pérez-Gracia MT. Microbiological diagnosis of human papilloma virus infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2016 Jun 25. pii: S0213-005X(16)30117-3. doi: 10.1016/j.eimc.2016.05.008.
49. Serrano DL, Millán MM, Fajardo CY, Sánchez C. Lesiones preinvasivas del cuello uterino. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 2012;38(3):366-77.
50. Simavli S, Kaygusuz I, Cukur S, Aksel F. Abnormal cervical cytology risk factors in the Western Black Sea Region and the importance of health insurance. *Turk Patoloji Derg.* 2014;30(1):11-7. doi: 10.5146/tjpath.2013.01193. Epub 2013 Sep 24.
51. Moreno-Altamirano A, López-Moreno S, Corcho-Verdugo A. Principales medidas en epidemiología. *Salud Pública de México* 2000;42(4):337-48.
52. Hosein F, Mohammed W, Zubach V, Legall G, Severini A. Human papillomavirus genotypes in invasive cervical squamous cell carcinoma in Trinidad. *Rev Panam Salud Publica.* 2013;33(4):267–70.
53. Pinho-França J de R, Chein MB, Thuler LC. Patterns of cervical cytological abnormalities according to the Human Development Index in the northeast region of Brazil. *BMC Womens Health.* 2016 Aug 12;16:54. doi: 10.1186/s12905-016-0334-2.



8.2 BIBLIOGRAFÍA

1. JM. Bajo Arenas, JM. Lailla Vicens, J. Xercavins Montosa. Fundamento de Ginecología. Madrid- España. 2009.
2. Hernando. Estela Lorenzo., Velasco. Olga Nieto., Martínez. María Asenjo. Manual AMIR Ginecología y Obstetricia. Madrid – España. 200
3. JohnW. Sellors, R. Sankaranarayanan. La colposcopia y el tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical Manual para principiantes. 1º Edición. Lyon – Francia: Organización Panamericana de la Salud; 2003.
4. Jonathan S. Berek. Berek y Novak Ginecología. 15.^a edición. Barcelona: Wolters Kluwer Health, S.A., Lippincott Williams & Wilkins; 2012
5. Registro de Tumores Cuenca. Sexto informe de incidencia en el cantón Cuenca 2005 – 2009.



ANEXOS

ANEXO N°1. Operalización de variables

Variable	Definición	Dimensión	Indicador	Escala
Edad	Años cumplidos desde la fecha de nacimiento	Temporal	Años cumplidos	15 – 19
				20 - 39
				40 - 64
Instrucción	Nivel de educación en años aprobados	Formal	Años de estudio aprobados	0 años
				6 años
				7 – 12 años
				>12 años
Estado Civil	Condición particular que caracterizar a la persona con respecto a sus vínculos sociales o personales	Formal	Condición particular en que una persona se considera.	Soltero Casado Viudo Divorciado Unión Libre
Procedencia	Lugar de origen de la persona	Formal	Lugar	Urbano
				Rural
Inicio de vida sexual	Edad en que la mujer tuvo su primera relación sexual	Temporal	Años	<15
				16 - 19
				>20
Número de compañeros sexuales.	Cantidad de personas con las que mantuvo relaciones sexuales	Comportamental	Número de personas	1
				2
				>3
Número de gestas	Cantidad de veces que la mujer a gestado a un nuevo ser durante su vida fértil.	Biológico	Número de embarazos	0
				1
				2
				3
				4
Examen de citología cervico-vaginal basado en el sistema Bethesda	Es un examen citológico que se realiza durante la vida sexual de la mujer.	Diagnóstico	Diferente tipos de diagnóstico encontradas en las muestra que se obtiene características celulares aisladas.	>5
				Células escamosas - ASC – US - ASC – H - LG – SIL - HG – SIL Células glandulares - AGC – US
VPH	Agente infeccioso que produce patología en cérvix.	Biológico	Resultado por PCR	Alto riesgo Bajo riesgo



ANEXO Nº 2. Formulario de información sobre papanicolau realizado en las pacientes de SOLCA – Cuenca. 2014

DATOS	
HISTORIA CLINICA:	EDAD:
PROCEDENCIA:	ESTADO CIVIL:
INSTRUCCIÓN: NINGUNA <input type="checkbox"/> PRIMARIA <input type="checkbox"/> SECUNDARIA <input type="checkbox"/> SUPERIOR <input type="checkbox"/>	
ANTECEDENTES GINECO - OBSTETRICOS	
GESTA N° <input type="checkbox"/> PARTOS N° <input type="checkbox"/> ABORTOS N° <input type="checkbox"/>	
CESAREAS N° <input type="checkbox"/>	
FACTORES DE RIESGO	
EDAD DE INICIO DE LA VIDA SEXUAL _____ años cumplidos	
N° DE COMPAÑEROS SEXUALES _____	
TIPO DE VIRUS ALTO RIESGO <input type="checkbox"/> BAJO RIESGO <input type="checkbox"/>	
RESULTADOS DE CITOLOGÍA CERVICO - UTERINO	
BETHESDA	
CÉLULAS ESCAMOSAS	
- ASC - US <input type="checkbox"/> - LG - SIL <input type="checkbox"/>	
- ASC - H <input type="checkbox"/> - HG - SIL <input type="checkbox"/>	
CÉLULAS GLANDULARES	
- AGC - US <input type="checkbox"/>	